

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN
TİBB JURNALI

AZERBAIJAN MEDICAL JOURNAL
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Rüblük elmi-praktik jurnal 2021, №4

1925-ci ildən nəşr edilir

REDAKSIYA 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

Тел.: (+99450) 371-66-04
(+99412) 409-28-67

E-mail: tibbjurnali@gmail.com

www.azmedjournal.com

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

İÇİNDƏKİLƏR

KLİNİK TƏDQİQATLAR

Dalli M.A., Posoxov N.F., Abdullayev R.Ya., Dudnik T.A., Kostyukovskaya A.E., Vasko L.N., Jukova T.A.

İşemik insult olan xəstələrdə yuxu arteriyalarının struktur dəyişikliklərinin ultrasəs müayinəsi

Dubossarskaya Yu.A., Puziy Ye.A.

Hamilə qadınlarda dövlə qışasının vaxtından əvvəl cırlılmasının klinik-anamnestik və laborator prediktorları

Hacıyeva N.N.

Uşaqlarda atopik dermatitin inkişafının proqnozlaşdırılmasında immunoloji markerlərin əhəmiyyəti

Həmidova A.V., Bağirova H.F.

Preeklampsiyaya qarşı profilaktik tədbirlərin fetoplasentar kompleksin vəziyyətinə təsiri

Həsənova N.A.

Osteoporoz və sınıqların bərpası dövründə qan serumunda insan qığırdaq qlikoproteini səviyyəsinin dəyişmələri

Həsənov Ə.Q., Hüseynova İ.Y.

Erkən yaşlı uşaqlarda kəskin respirator xəstəliklər zamanı İL-21 və γ -İNF səviyyəsi

İsayev C.P., İbrahimova G.X.

SARS-CoV-2 virus infeksiyası zamanı qastrointestinal pozulmalar

Kolupayev S.M., Yaroslavskaya Yu.Yu.,

Mixaylenko N.N., Qargin V.V., Lesovoy V.N.

Birləşmiş lokalizasiyalı daşəmələgəlmə zamanı immunoloji statusun xüsusiyyətləri

Krijanovskaya İ.V., Kulikova F.İ., Abdullayev R.Ya.,

Abramov S.V., Kiriçenko A.Q., Aqarkov S.F.,

Başta İ.G., Priqorneva E.V.

Mədə çıxacağı xərçənginin diaqnostikasında dopplerografiyanın rolu

Qaraşova M.A.

Postmenopauzal dövrdə uşaqlıq mioması olan qadınlarda xəstəliyin klinik gedişatının və hormonal dəyişikliklərin xüsusiyyətləri

Qriqorovski V.V., Strafun S.S., Abbasov S.M.,

Boqdan S.V., Yuriyçuk L.M.

Bazunun əzələ-vəzə manşetinin hissəvi cırlılması olan xəstələrdə vəzələrin, vəzə-sümük birləşmələrinin histopatologiyası və klinik-morfoloji əlamətlərin qarşılıqlı əlaqəsi

Mankovski D.S.

Kardiocərrahi əməliyyata məruz qalmış postoperasion ensefalopatiyalı xəstələrdə risk amillərinin fərdi qiymətləndirilməsi

Mirzəzadə V.A., Sultanova S.S., Əliyeva A.Z.,

İsmaylova S.M., Hüseynova N.N.

Şəkərli diabet və prediabetin skriningi üçün hesablanmış acqarına qlükoza indeksi

Noyes A.C., Feleştnski Ya.P., Pirogovski V.Yu.,

Sorokin B.V., Yosipenko M.A.

Babasil və anal çatın simultant operativ müalicəsi

Şahbazova N.A., Muradova Z.S., Süleymanova L.R.

Plasentar böyümə faktoru – hamiləliklə bağlı hipertenziv vəziyyətlərin prediktoru kimi

Trofimov N.V., Çuxriyenko A.V., Barannik S.İ.,

Kudryavseva V.Ye.

Ürək-damar sistemi patologiyası ilə ağırlaşmış mədə-bağırsaq qanaxması olan ahıl yaşlı xəstələrdə immun sistem dəyişikliklərinin dinamikasının xüsusiyyətləri

C O N T E N T S

CLINICAL RESEARCH

5 **Dalli M.A., Posokhov N.F., Abdullaiev R.Ya., Dudnik T.A., Kostyukovskaya A.E., Vasko L.N., Jukova T.A.**

Ultrasound assessment of structural changes carotid arteries in patients with ischemic stroke

12 **Dubossarska Yu.O., Puzii Ye.O.**

Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm Premature rupture of membranes in pregnant women

19 **Hajiyeva N.N.**

Value of immunological markers in the prognosis of development of atopic dermatitis in children

26 **Hamidova A.V., Bagirova HF.**

Influence of preventive measures of preeclampsia on state of the fetoplacental complex

32 **Hasanova N.A.**

Changes in serum human cartilage glycoprotein blood for osteoporosis and fracture repair

36 **Hasanov A.G., Huseynova I.E.**

The level of cytokines IL-21 and γ -INF in children of early age with respiratory diseases

41 **Isayev J.P., Ibrahimova G.X.**

Gastrointestinal disorders with SARS-CoV-2 infections

50 **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

57 **Kryzhanovskaya I.V., Kulikova F.İ., Abdullaiev R.Ya.,**

Abramov C.V., Kirichenko A.G., Agarkov C.F.,

Bashta I.G., Prigorneva E.V.

Role of doppler ultrasound in the diagnosis of antrum gastric cancer

64 **Garashova M.A.**

The characteristic of clinical course and features of hormonal changes in women with uterine fibroids in the postmenopausal period

70 **Hryhorovskiy V.V., Strafun S.S., Abbasov S.M., Bohdan S.V., Yuriyçuk L.M.**

Histopathology of tendons, tendon-osseous junction and clinical-morphological relationships in patients with partial shoulder rotator cuff ruptures

81 **Mankovskiy D.S.**

Personal evaluation of risk factors in patients with postoperative encephalopathy during cardiosurgical interventions

90 **Mirzazade V.A., Sultanova S.S., Aliyeva A.Z.,**

Ismaylova S.M., Huseynova N.N.

Estimated fasting glucose as an index for diabetes and prediabetes screening

96 **Noyes A.J., Feleştnsky J.P., Pirogovsky V.Y.,**

Sorokin B.V., Yosipenko M.A.

Surgical treatment for anal fissure combined with hemorrhoids

102 **Shahbazova N.A., Muradova Z.S., Suleymanova L.R.**

Serum placental growth factor as a predictor of hypertensive disorders in pregnant women

109 **Trofimov N.V., Chukhriienko A.V., Barannik S.I.,**

Kudryavtseva V.Y.

Features of the body's immune system markers dynamics in elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding complicated by cardiovascular system pathology

*Yevtushok V.V., Skrypnikov A.N., Boyko D.I.,
Sonnik Q.T., Borisenko V.V., Kazakov A.A.*
Müxtəlif növ medikamentoz müalicə alan şizofreniyalı
xəstələrdə bruksizm və stomatoloji status
Zeynalov N.C., Rüstəmov E.A., Həsənov A.R.
Postoperasion yırtıqların meydana çıxmasında qarın
divarının tikilməsi zamanı tətbiq edilən texniki üsulların rolu

EKSPERİMENTAL VƏ NƏZƏRİ TƏBABƏT

Hüseynova G.A., Nəsirova Z.J.
Sidik kisəsi divarı vəzilərinin struktur xüsusiyyətləri

Hüseynova S.Y.
Natrium nitritin toksik dozasının təsirinə məruz qalan
eritrositlərin oksidativ modifikasiyası və
antioksidant fermentlərin vəziyyəti

*Litvinenko M.V., Vasilyev V.V., Sivi S.M.,
Koshelnik Ye.L., Kaçaylo İ.A., Bondarenko A.V.,
Pliten O.M.*

İİV-infeksiyalı qadınlarda uşaqlıq borularının
morfofunksional vəziyyəti

*Lyalina A.Yu., Xmel Ye.S., Bondarenko N.A.,
Silkina Yu.V., Yaroshenko D.S., Xaraponova Ye.B.,
Kayukova V.D.*

Daxili orqanların strukturuna və funksiyalarına
bisfenolun təsiri

Volos L.I.

Yumurtalıqların proliferasiyaedici musinoz
sistoadenomasi: "morfoloji" strukturunun xüsusiyyətləri
və proqnozu

GİGİYENA, EPİDEMİOLOGİYA VƏ SƏHİYYƏ TƏŞKİLİ

Balayeva Ş.M.

Yeni tədris texnologiyaları üzrə təhsilalanların fiziki
fəallıq səviyyəsinin ürək-damar sisteminin funksional
imkanlarına təsiri

*Velikanov D.I., Tsogoyev A.S., Serebryakov A.A.,
Çerevaşenko L.A., Bobrik Yu.V., Qaydamaka İ.İ.,
Stolyarov A.A.*

Dissirkulyator ensefalopatiyalı xəstələrin ambulator tibbi
reabilitasiyası zamanı fiziki müalicə amillərinin istifadə
edilməsinin effektivliyi

KLİNİK PRAKTİKADAN MƏLUMAT

*Əhmədov E.T., Cəfərov M.Ə., Quliyev A.H.,
Qurbanəliyeva Q.İ.*

Gicgah-çənə oynaqının osteoartrozlarının müalicəsində
xondroksilin tətbiqi

İCMAL

*Əliyev M.X., Sultanova G.M., Əliyev O.S., Əliyev E.M.,
Hacıyeva S.I., Əliyeva C.T., Səfəraliyeva L.X.*

Diabet osteopeniyası – şəkərli diabetin gecikmiş
ağırlaşmalarının təzahür forması kimi

KLİNİK MÜHAZİRƏ

*Şamqunova B.A., Kasımova Ye.B., Bəylərov R.O.,
Zaklyakova L.V.*

Antisintetaza sindromu

116 *Yevtushok V.V., Skrypnikov A.M., Boiko D.I.,
Sonnik G.T., Borisenko V.V., Kazakov A.A.*

Bruxism and dental status of patients with schizophrenia
in different types of medical therapy

123 *Zeynalov N.J., Rüstəmov E.A., Həsənov A.R.*

The role of abdominal wound closure techniques
in the occurrence of incisional hernia

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL MEDICINE

131 *Huseynova G.A., Nasirova Z.J.*

The structure peculiarities of the glands in the urinary bladder
walls

137 *Huseynova S.Y.*

Oxidative modification of erythrocytes induced by sodium
nitrite as a measure of its toxicity

144 *Lytynenko M.V., Syvyi S.M., Vasilyev V.V.,
Koshelnik O.L., Kachailo I.A., Bondarenko A.V.,
Pliten O.M.*

Morphofunctional state of the fallopian tube in HIV-infected

151 *Lialina A.Yu., Khmel O.S., Bondarenko M.O.,
Silkina Yu.V., Yaroshenko D.S., Kharaponova O.B.,
Kayukova V.D.*

The effect of bisphenol A on the structure and function of
internal organs

159 *Volos L.I.*

Estrogen and progesterone receptors in endometrial,
cervical and breast tissues in immunodeficient conditions

HYGIENE, EPIDEMIOLOGY AND HEALTH ORGANIZATION

168 *Balayeva Sh.M.*

The impact of the new educational technologies to the level
of physical activity and the functional capabilities
of the cardiovascular system of school children

177 *Velikanov D.I., Tsogoyev A.S., Serebryakov A.A.,
Cherevashchenko L.A., Bobrik Yu.V., Gaydamaka I.I.,
Stolyarov A.A.*

Efficiency of use of physical treatment factors in ambulatory
medical rehabilitation of patients with discirculatory
encephalopathy

INFORMATION FROM THE CLINICAL PRACTICE

186 *Ahmadov E.T., Jafarov M.A., Quliyev A.H.,
Qurbanəliyeva Q.İ.*

Application of chondroxil on the treatment osteoarthritis
of temporomandibular joint

REVIEW

190 *Aliyev M.Kh., Sultanova G.M., Aliyev O.S., Aliyev E.M.,
Hacıyeva S. I., Aliyeva C.T., Səfəraliyeva L.X.*

Diabetic osteopenia – the form as delayed exacerbations
of diabetes

CLINICAL LECTURE

196 *Shamgunova B.A., Kasımova E.B., Beglarov R.O.,
Zaklyakova L.V.*

Antisynthetase syndrome

DOI: 10.34921/amj.2021.4.001

**Dalli M.A.¹, Posoxov N.F.², Abdullayev R.Ya.¹,
Dudnik T.A.³, Kostyukovskaya A.E.¹, Vasko L.N.³, Jukova T.A.³**

İŞEMİK İNSULT OLAN XƏSTƏLƏRDƏ YUXU ARTERİYALARININ STRUKTUR DƏYİŞİKLİKLƏRİNİN ULTRASƏS MÜAYİNƏSİ

¹Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Akademiyasının Ultrasəs müayinəsi kafedrası, Xarkov, Ukrayna;

²Ukrayna Tibb Elmləri Akademiyası Nevrologiya, Psixiatriya və Narkologiya İnstitutunun Neyrocərrahlik şöbəsi, Xarkov, Ukrayna; ³Poltava Dövlət Tibb İnstitutunun Cərrahlik və Radiologiya kafedrası, Poltava, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə yaşı 60-a qədər olan, işemik insult keçirmiş xəstələrdə aparılan ultrasəs müayinələrinin nəticələri haqqında məlumat verilmişdir. Xəstələrin yuxu arteriyalarının divarlarında müxtəlif növ aterosklerotik düyünlərin rastgəlmə tezliyi müəyyənləşdirilmişdir. Ümumi yuxu arteriyasında (ÜYA) arteriya divarının lokal və ya diffuz şəkilli qalınlaşması xəstələrin 83,8%-də (63 nəfər) aşkar edilmişdir. Xəstələrdən 23 nəfərdə (31,1%) ÜYA-nın stenozlaşma səviyyəsi 31-50%, 19 nəfərdə (25,7%) – 51-70%, 80 nəfərdə (10,5%) isə 70%-dən artıq olmuşdur.

Xəstələrdən 7 nəfərdə (9,5%) yumşaq aterosklerotik düyün, 17 nəfərdə (23%) ÜYA divarının kalsifikasiyası olmuşdur, bunlardan 15 nəfərdə stenoz arteriya mənfəzinin 31-50%-ni əhatə edirdi. ÜYA mənfəzinin 50% və daha artıq daralmasına səbəb olan iri aterosklerotik düyünlərə xəstələrdən 19 nəfərdə (25,7%) rast gəlinmişdir. 8 nəfər insultlu xəstədə (10,8%) xoralanmış aterosklerotik düyün aşkar edilmişdir ki, bu da müqayisə qrupundakına nisbətən statistik əhəmiyyətli dərəcədə çoxdur.

Açar sözlər: ultrasəs müayinəsi, dopplerografiya, işemik insult, yuxu arteriyasının ateroskleroza, karotid stenoz

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, доплерография, ишемический инсульт, каротидный атеросклероз, каротидный стеноз.

Key words: ultrasonography, dopplerography, ischemic stroke, carotid atherosclerosis, carotid stenosis

**Далли М.А.¹, Посохов Н.Ф.², Абдуллаев Р.Я.¹,
Дудник Т.А.³, Костюковская А.Е.¹, Васько Л.Н.³, Жукова Т.А.³**

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹Кафедра ультразвуковой диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьков, Украина; ²Отделение нейрохирургии Института неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина; ³Кафедра хирургии и радиологии Полтавского Государственного медицинского университета, Полтава, Украина

В статье представлены сведения о проведении ультразвукового исследования каротидных артерий у больных перенесших ишемический инсульт в возрасте до 60 лет. Определена частота встречаемости различных типов бляшек на стенках каротидных артерий. Атеросклеротические изменения стенок общей сонной артерии (ОСА) в виде локального или диффузного утолщения стенки отмечены у 62 (83,8%) больных, перенесших инсульт. Сте-

ноз ОСА в пределах 31-50% отмечен у 23 (31,1%) пациентов, 51-70% у 19 (25,7%) пациентов, более 70% - у 8 (10,5%), соответственно.

Мягкие бляшки выявлены у 7 (9,5%) пациентов, кальцификация стенки ОСА в 17 (23,0%) случаев в 15 из которых она вызвала стеноз просвета артерии в пределах 31-50%. Крупные бляшки, вызывающие стеноз просвета ОСА более 50%, зарегистрированы в 19 (25,7%) случаев. Изъязвленные бляшки были диагностированы у 8 (10,8%) пациентов с инсультом – достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Кальцификация стенки общей и внутренней сонных артерий (ОСА и ВСА) или утолщение стенки ОСА до 3 см и более 2 см дистальнее от бифуркации значительно увеличивает риск ишемического инсульта [1, 2]. По сравнению с неконтрастной КТ, перфузионная КТ имеет четырехкратную точность диагностики ишемического инсульта, позволяет дифференцировать необратимо поврежденную ткань мозга от обратимо поврежденной ткани и используется при отборе пациентов для реперфузионной терапии [3, 4]. КТ и МР-ангиография позволяет определить причины и механизмы возникновения инсульта, степень распространения инфаркта мозга и локализацию окклюзии артерий. Эти методы могут быть использованы для выявления разрастания потенциально жизнеспособной мозговой ткани и необратимого повреждения головного мозга с помощью перфузионной КТ и / или перфузионно-взвешенной МРТ [5].

Coutinho J.M. et al. (2017) провели исследования с целью определения взаимосвязи между поражением сонной артерии и ишемическим инсультом [6]. На косых сагиттальных КТ-изображениях каротидное полотно рассматривалось, когда тонкий, гладкий, мембраноподобный дефект внутрипросветного наполнения был обнаружен на задних стенках бифуркации общей сонной артерии и соответствующая тонкая перегородка на аксиальных изображениях [7].

В диагностике ишемического инсульта для определения места стеноза магистральных артерий головного мозга наряду с КТ и МРТ используется транскраниальная доплерография [8, 9]. Ультразвуковое исследование каротидных артерий позволяет оценить структурные изменения стенки сосудов, характеризовать тип атеро-

склеротических бляшек. Freilinger T.M. и др. (2012), используя классификацию Американской кардиологической ассоциации (АКА), оценивали частоту встречаемости осложненных бляшек VI типа на стенке сонных артерий у пациентов с криптогенным инсультом. Это исследование предполагает, что артериальная эмболия из-за сложных, нестенозирующих атеросклеротических бляшек сонных артерий может играть роль в подгруппе пациентов, у которых ранее был диагностирован криптогенный инсульт [10]. Атеросклероз экстракраниальных сонных артерий не только является основной причиной ишемического сердечно-сосудистого заболевания, но также известен как надежный маркер системного атеросклероза. Примерно 15% ишемических инсультов вызваны атеросклерозом крупных сосудов [11]. Флаэрти М.Л. и другие. (2013) определили типы атеросклероза крупных сосудов, ответственных за ишемический инсульт, в большом популяционном исследовании инсульта. Особое внимание они уделяли стенозу экстракраниальной части ВСА, учитывая его взаимосвязь с развитием инсульта [12]. Представленные литературные данные демонстрируют актуальность определения взаимосвязи между типом атеросклеротических изменений, степенью стеноза сонных артерий и ишемического инсульта.

Целью исследования явилась ультразвуковая оценка характера структурных изменений стенки сонных артерий у больных перенесших ишемический инсульт.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ результатов ультразвукового исследования сонных артерий у 74 пациентов с полушарным ишемическим инсультом (ИИ) крупных сосудов. Возраст обследованных варьировал в пределах 41-60 лет, из них – 43 (58,1%) мужчин и 31 (41,9%)

**Таблица 1. Факторы риска
ишемического инсульта**

Факторы риска	Ишемический инсульт (n=74)	Группа сравнения (n=38)
Артериальная гипертензия	39 (52,7±5,8%)	19 (46,2±5,6%)
Сахарный диабет	17 (22,8±4,9%)	4* (10,5±3,6%)
Дислипидемия	29 (39,2±5,7%)	11 (28,9±7,4%)
Неалкогольная жировая бо- лезнь печени	21 (28,4±5,2%)	8 (21,1±6,6%)

Прим.: * – достоверная разница по сравнению
с группой сравнения

женщин. Группу сравнения составили 38 пациентов, не перенесших ишемический инсульт, но с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Ультрасонография проводилась с помощью линейного и микроконвексного датчика в частотном диапазоне 5-10 и 4-9 МГц на сканере Philips HD-11.

Достоверность отличий средних показателей оценивали по методу углового преобразования Фишера и по t критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Факторы риска ишемического инсульта представлены в таблице 1.

Наиболее частыми факторами риска ишемического инсульта являются артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени. При сравнении этих факторов у пациентов с ишемическим инсультом и без него значимая разница ($p < 0,05$) была отмечена только для сахарного диабета.

УЗИ общей и внутренней сонных артерий проводилось на расстоянии 3 см проксимальнее и дистальнее от бифуркации общей сонной артерии. Определены наличие кальцифицированных бляшек и частота встречаемости случаев с толщиной стенки каротидных артерий ≥ 3 мм. Нами использован последний критерий толщины стенки, поскольку предыдущие исследования КТА показали, что существует связь

между локализацией бляшки сонной артерии и ипсилатеральным ишемическим инсультом, когда толщина стенки превышает этот порог [2].

Толщина интима-медиа (ТИМ) оценивалась как расстояние между внутренней поверхностью просвета и медиальным контуром серозной оболочки (адвентиция). Исходя из этого, верхний предел нормы для ТИМ был определен как 1,0 мм, а патологическим изменением считалось увеличение толщины ИМ $\geq 1,1$ мм. Для оценки атеросклероза сонных артерий максимальная толщина и протяженность измененного участка стенки сосуда были измерены в продольном и поперечном сечениях. Тип бляшек определяли как мягкие, неоднородные с кальцификацией, с изъязвлением в виде больших открытых выемок. Стеноз сонных артерий классифицирован как 31-50%, 51-70% и более 70%.

Ультрасонографические признаки атеросклероза сонных артерий у пациентов с ишемическим инсультом и в группе сравнения представлены в таблице 2. 62 (83,8%) пациентов с инсультом имели локальное утолщение стенки внутренней сонной артерии более 1,1 мм, кальцификацию стенки и атеросклеротические бляшки различного типа. Стеноз внутренней сонной артерии в пределах 31-50% отмечен у 23 (31,1%) пациентов, 51-70% – у 19 (25,8%) пациентов, более 70% – у 8 (10,5%) пациентов соответственно.

Мягкие атеросклеротические бляшки на стенке внутренней сонной артерии зафиксированы у 7 (9,5%) пациентов и визуализировались в виде локального утолщения стенки сосуда не более 2,3 мм, длиной 3-5 мм (рис. 2). Кальцификация стенки общей сонной артерии отмечена в 17 (23,0%) случаях, в 15 из которых она вызвала стеноз просвета артерии в пределах 31-50%.

Изолированные кальцифицированные бляшки зарегистрированы в 15 (20,3%) случаях. В 10 случаев они способствовали стенозу ВСА в пределах 31-50%. Стеноз просвета внутренней сонной артерии более чем на 50% был вызван локальным утолщением противоположно расположенных стенок ВСА в сочетании с кальцификаци-

Таблица 2. Ультразвуковые признаки атеросклероза каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом и группы сравнения

УЗИ признаки атеросклероза каротидных артерий	Ишемический инсульт (n=74)		Группа сравнения (n=38)	
	ВСА	ОСА	ВСА	ОСА
	1	2	1	2
Локальное утолщение стенки сонной артерии $\geq 1,1$ mm	62 (83,8 $\pm$ 4,3) $p_{1-1} < 0,05$	59 (79,7 $\pm$ 4,7%)	25 (65,8 $\pm$ 7,7%)	26 (68,4 $\pm$ 7,5%)
Локальное утолщение стенки сонной артерии $\geq 3,0$ mm	7 (9,5 $\pm$ 3,4%)	8 (10,8 $\pm$ 3,6%)	2 (5,3 $\pm$ 3,6%)	3 (7,9 $\pm$ 4,4%)
Кальцификация стенки сонной артерии	17 (23,0 $\pm$ 4,9%)	16 (21,6 $\pm$ 4,8%)	8 (21,1 $\pm$ 6,6%)	7 (18,4 $\pm$ 6,3%)
Мягкие атеросклеротические бляшки	8 (10,8 $\pm$ 3,6%)	7 (9,5 $\pm$ 3,4%)	3 (7,9 $\pm$ 4,4%)	4 (10,5 $\pm$ 5,0%)
Изолированная кальцифицированная бляшка	15 (20,3 $\pm$ 4,7%)	14 (18,9 $\pm$ 4,5%)	7 (18,4 $\pm$ 6,3%)	8 (21,1 $\pm$ 6,6%)
Бляшка с изъязвлением	8 (10,8 $\pm$ 3,6%) $p_{1-1} < 0,05$	9 (10,8 $\pm$ 3,6%)	2 (5,2 $\pm$ 3,6%)	1 (2,6 $\pm$ 2,6%)
Стеноз сонной артерии 31-50%	23 (31,1 $\pm$ 5,4%)	31 (41,9 $\pm$ 4,3%)	14 (36,8 $\pm$ 7,8%)	13 (34,2 $\pm$ 7,7%)
Стеноз сонной артерии 51-70%	19 (25,8 $\pm$ 5,1%) $p_{1-1} < 0,05$	12 (16,2 $\pm$ 4,3%)	4 (10,5 $\pm$ 5,0%)	5 (13,2 $\pm$ 5,5%)
Стеноз сонной артерии > 70%	8 (10,5 $\pm$ 3,6%) $p_{1-1} < 0,05$	-	1 (2,6 $\pm$ 1,8%)	-

ей. У 1 (2,6%) пациента стеноз просвета ВСА более 70% был обусловлен наличием изолированной большой бляшки. В одном случае атеросклеротическая бляшка имела высокий риск эмболизации, так как располагалась на рыхлом основании. Во втором

случае мягкая бляшка имела однородную структуру, мелкоочаговую кальцификацию поверхности. Изъязвленные бляшки были диагностированы у 8 (10,8%) пациентов с инсультом – достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (рис. 1-4).

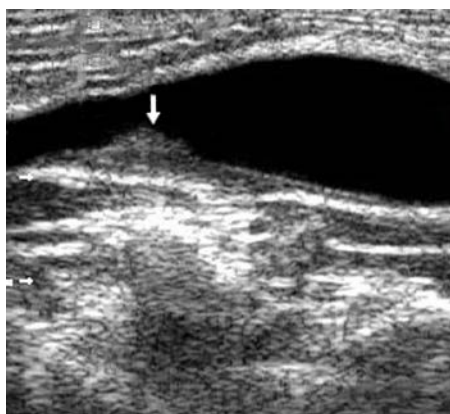


Рис. 1. Мягкая бляшка на задней стенке бифуркации ОСА (стрелка)

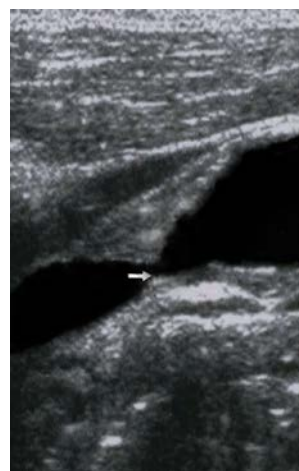


Рис. 2. Выраженный стеноз внутренней сонной артерии (около 75%) вызван мягкими бляшками (стрелка)

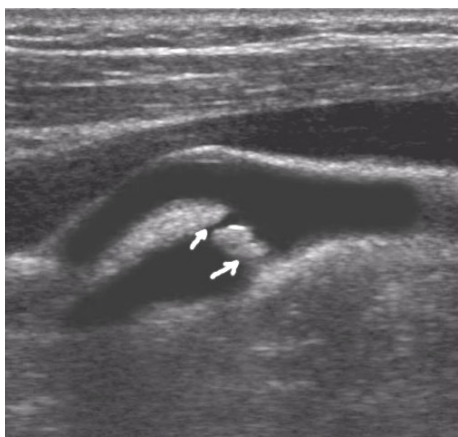


Рис. 3. Эмбологенная бляшка на задней стенке проксимального сегмента ВСА. Стеноз просвета артерии превышает 75% (верхняя стрелка). Кальцинированная бляшка находится на рыхлом основании (нижняя стрелка).

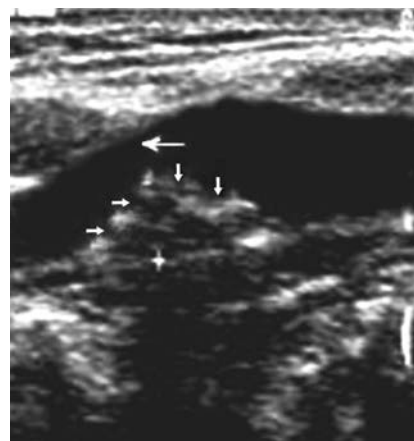


Рис. 4. Большая изъязвленная атеросклеротическая бляшка на задней стенке бифуркации общей сонной артерии (маленькие стрелки). Большая горизонтальная стрелка показывает стеноз ВСА более 50%

Атеросклеротические изменения стенок общей сонной артерии (ОСА) в виде локального или диффузного утолщения стенки, а также с появлением атеросклеротических бляшек отмечены у 62 (83,8%) больных, перенесших инсульт. Стеноз общей сонной артерии в пределах 31-50% отмечен у 23(31,1%) пациентов, 51-70% у 19 (25,7%) пациентов соответственно. Крупные бляшки, вызывающие стеноз просвета ОСА более 50%, зарегистрированы в 19 (25,7%) случаев. В 13 случаях эти бляшки были мягкими, однородными, в 6 случаях — неоднородными с наличием участков кальцификации.

В 3 случаях бляшки были эмболическими, между кальцинированными участками локализовались рыхлые участки со сниженной эхогенностью. Была высокая вероятность отрыва фрагмента бляшки. В одном случае динамическое наблюдение зафиксировало отрыв фрагмента бляшки на задней стенке бифуркации ОСА (рис. 5).

Исследование средней мозговой артерии (СМА) проводилось по общепринятой методике [13]. При транскраниальной доплерографии гемодинамически значимый стеноз (>50%) средней мозговой артерии диагностирован у 15 (20,2) пациентов (рис. 6). Несмотря на качественную визуализацию участков стеноза средней мозговой артерии у отдельных пациентов, основным методом диагностики патологий головного

мозга при ишемическом инсульте была МРТ.

Диагностика атеросклеротического поражения сонных артерий, в частности характера изменений сосудистой стенки, степени стеноза, имеет большое значение для клиницистов. В ранее проведенных исследованиях была продемонстрирована эффективность эндалтериектомии со стентированием сонной артерии у пациентов с ишемическим инсультом из-за стеноза сонных артерий [14, 15]. Исследования Флаэрти М.Л. и другие. (2013) также показывают, что экстракраниальный атеросклероз ВСА является наиболее важной причиной крупноочагового инсульта [12]. Инсульт, связанный с экстракраниальной окклюзией ВСА, происходит примерно в половине случаев всех инсультов обусловленных стенозом ВСА. Недавно завершённое «исследование хирургии окклюзии сонной артерии» (COSS) не продемонстрировало преимущества экстракраниально-внутричерепного обходного анастомоза у пациентов с окклюзией сонной артерии с высоким риском повторного инсульта по данным ПЭТ [16].

Основные механизмы инфаркта головного мозга включают артериальную эмболию, нарушение гемодинамики, окклюзию сосуда. Гистологическое исследование СМА показало, что стеноз просвета часто вызывается разрывом изъязвленных бля-

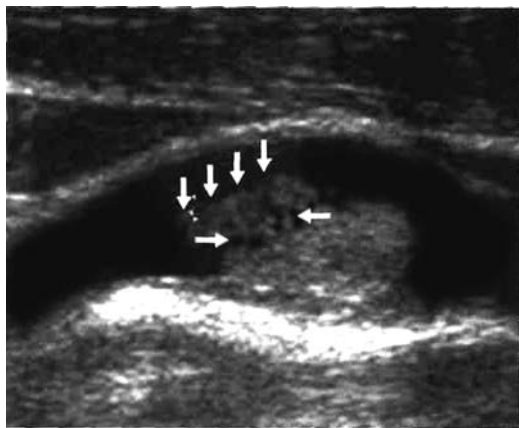


Рис. 5. Эмболическая атеросклеротическая бляшка на задней стенке бифуркации общей сонной артерии (стрелки). Горизонтальными стрелками показаны области отрыва фрагмента бляшки при динамическом наблюдении



Рис. 6. Визуализация стеноза средней мозговой артерии у пациента с левополушарным ишемическим инсультом

шек, которые включают большое липидно-некротическое ядро, покрытое тонкой фиброзной покрывкой, инфильтрированной макрофагами и кровоизлияние в бляшку [17].

В наших исследованиях среди пациентов с ишемическим инсультом выявлено преобладание изъязвленных и эмбологенных бляшек по сравнению с пациентами, у которых не было нарушений мозгового

кровотока. Изъязвленные и эмбологенные бляшки в сонных артериях, стеноз внутренней сонной артерии более чем на 70% повышают риск ишемического инсульта.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи.

References

1. Trelles M., Eberhardt K.M., Buchholz M. et al. CTA for screening of complicated atherosclerotic carotid plaque: American Heart Association type VI lesions as defined by MRI // *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34:2331-2337.
2. Gupta A., Baradaran H., Kamel H. et al. Evaluation of computed tomography angiography plaque thickness measurements in high-grade carotid artery stenosis // *Stroke.* 2014; 45:740-745.
3. Allmendinger A.M., Tang E.R., Lui Y.W. et al. Imaging of stroke: Part 1, Perfusion CT-overview of imaging technique, interpretation pearls, and common pitfalls // *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198 (1): 52-62. doi:10.2214/AJR.10.7255
4. Hopyan J., Ciarallo A., Dowlathshahi D et al. Certainty of stroke diagnosis: incremental benefit with CT perfusion over noncontrast CT and CT angiography // *Radiology.* 2010;255 (1): 142-53. doi:10.1148/radiol.09091021
5. Vilela P., Rowley H.A. Brain ischemia: CT and MRI techniques in acute ischemic stroke // *Eur J Radiol.* 2017 Nov; 96:162-172. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.08.014.
6. Coutinho J.M., Derkatch S., Rotvin A.R.J., Tomlinson G., Casaubon L.K., Silver F.L., Mandell D.M. Carotid artery web and ischemic stroke. A case-control study. // *Neurology*, 2017 Jan 3; 88 (1): 65-69. doi. 10.1212/WNL.0000000000003464
7. Choi P.M., Singh D., Trivedi A. et al. Carotid webs and recurrent ischemic strokes in the era of CT angiography // *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:2134-2139.
8. Tsivgoulis G., Sharma V.K., Lao A.Y., Malkoff M.D., Alexandrov A.V. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia // *Stroke.* 2007;38:1245-1249.
9. Saqqur M., Zygun D., Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care // *Crit Care Med.* 2007;35(suppl 5):216-223.

10. Freilinger T.M., Schindler A., Schmidt C., Grimm J., Cyran C., Schwarz F., Bamberg F., Linn J., Reiser M., Yuan C., Nikolaou K., Dichgans M., Saam T. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke // JACC Cardiovasc Imaging. 2012 Apr; 5 (4):397-405. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.01.012.
11. Schneider A.T., Kissela B., Woo D. et al. Ischemic stroke subtypes: A population-based study of incidence rates among blacks and whites // Stroke. 2004;35:1552-1556.
12. Flaherty M.L., Kissela B., Khoury J.C., Alwell K., Moomaw Ch.J., Woo D., Khatri P., Ferioli S., Adeoye O., Broderick P., Kleindorfer D. Carotid artery stenosis as a Cause of Stroke // Neuroepidemiology. 2013; 40 (1): 36-41. doi: 10.1159/000341410
13. Abdullayev R.Ya., Dudnik T.A., Tovajnyanskaya Ye.L., Kozarenko T.M., Vasko L.N., Markovskaya Ye.V., Jukova T.A. Baş beyninin magistral arteriyalarının doplerometriyası // Azerbaijan Medical Journal, 2021, №1, 18-23. doi: 10/34921/amj.2021.002
14. Eckstein H.-H., Ringleb P., Allenberg J.-R. et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) Study to treat symptomatic stenosis at 2 years: A multinational, prospective, randomized trial // Lancet Neurol. 2008;7:893-902.
15. International Carotid Stenting Study Investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): An interim analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2010;375:985-997.
16. Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L. et al. for the COSS Investigators. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia. The Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial // JAMA. 2011;306:1983-1992.
17. Shi M.C., Wang S.C., Zhou H.W. et al. Compensatory remodeling in symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis: a high-resolution MRI and microemboli monitoring study // Neurol Res. 2012;34:153-158.

**Dalli M.A.¹, Posokhov N.F.², Abdullaiev R.Ya.¹,
Dudnik T.A.³, Kostyukovskaya A.E.¹, Vasko L.N.³, Jukova T.A.³**

ULTRASOUND ASSESSMENT OF STRUCTURAL CHANGES CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

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

²*Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" State Institution, Kharkiv, Ukraine;* ³*Poltava State Medical University,*

Department of Surgery and Radiology, Poltava, Ukrayna

Summary. The article presents information on the ultrasound examination of the carotid arteries in patients with ischemic stroke under the age of 60 years. The frequency of occurrence of various types of plaques on the walls of the carotid arteries was determined. Atherosclerotic changes in the walls of the common carotid artery (CCA) in the form of local or diffuse wall thickening were observed in 62 (83.8%) stroke patients. CCA stenosis within 31-50% was observed in 23 (31.1%) patients, 51-70% in 19 (25.7%) patients, more than 70% in 8 (10.5%) patients, respectively.

Soft plaques were detected in 7 (9.5%) patients, calcification of the CCA wall in 17 (23.0%) cases, in 15 of which it caused stenosis of the arterial lumen within 31-50%. Large plaques causing stenosis of the CCA lumen of more than 50% were registered in 19 (25.7%) cases. Ulcerated plaques were diagnosed in 8 (10.8%) stroke patients - significantly more often ($p < 0.05$) than in the comparison group.

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.2021.4.002

Dubossarskaya Yu.A., Puziy Ye.A.**HAMILƏ QADINLARDA DÖL QIŞASININ VAXTINDAN ƏVVƏL CIRILMASININ
KLİNİK-ANAMNESTİK VƏ LABORATOR PREDİKTORLARI**

*Dnepr Dövlət Tibb Universiteti Diplomdansonrakı təhsil fakültəsinin
Mamalıq, ginekologiya və perinatologiya kafedrası, Dnepr, Ukrayna*

Xülasə. Döl qışasının vaxtından əvvəl cırılması (DQVƏC) müşahidə edilmiş hamilələrdə klinik statusu qiymətləndirmək, qanda 25-OH-D vitamininin səviyyəsini və β -2-defenzin antimikrob peptidinin ekspressiyasının bu prosesin proqnozlaşdırılmasında əhəmiyyətini müəyyənləşdirmək məqsədilə tədqiqat aparılmışdır.

2 hamilə qadın qrupu (əsas qrup – 23-36 həftəlik hamiləlik dövründə DQVƏC törənmiş qadınlar və kontrol qrup – normal vaginal doğuş keçirmiş qadınlar) üzərində aparılmış tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, DQVƏC anamnezində 2 və daha artıq abort, xronik pielonefrit, simptomuz bakteriuriya, hamiləliyin vaxtından əvvəl başa çatması təhlükəsi olan qadınlarda daha çox rast gəlinir. DQVƏC-in ən çox rast gəlinən ağırlaşması vaginal doğuş zamanı cift hissəciklərinin xaric olmasının ləngiməsidir.

Qanda 25-OH-D vitamininin orta qatılığı kontrol qrupunda $52,9 \pm 2,37$ pq/ml olduğu halda, əsas qrupda $26,32 \pm 0,87$ pq/ml, β -2-defenzinin qatılığı isə kontrol qrupda $107,42 \pm 2,56$ pq/ml, əsas qrupda $78,03 \pm 1,74$ pq/ml ($p < 0,001$) olmuşdur.

Müəlliflərin fikrincə, DQVƏC törənmiş qadınlarda hamiləliyin klinik-anamnestik və laborator xüsusiyyətləri bu patologiyanın erkən diaqnostikasının, proqnozlaşdırılmasının və vaxtından əvvəl doğuşların alqoritminin hazırlanması üçün əsas ola bilər.

Açar sözlər: vaxtından əvvəl doğuş, döl qışasının vaxtından əvvəl cırılması, 25-OH-D vitamini, β -2-defenzinlər

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, 25-OH витамин D, β -2-дефензины

Keywords: preterm birth, preterm premature rupture of membranes, 25-OH vitamin D, beta-2-defensins

Dubossarska Yu.O., Puzii Ye.O.**CLINICAL, ANAMNESTIC AND LABORATORY PREDICTORS OF PRETERM
PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES IN PREGNANT WOMEN**

*Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Postgraduate Education,
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine*

A study was conducted to assess of the clinical status of pregnant women with preterm premature rupture of membranes (pPROM) and to determine the role of 25-OH vitamin D and the level of expression of antimicrobial peptides (beta-2-defensins) as prognostic markers of pPROM.

A study of two groups of women (pPROM at 23-36 weeks of gestation (main group) and with intact fetal membranes, who had a normal vaginal delivery (control group)) was found that pPROM is significantly ($p < 0.05$) more common in the presence of such risk factors as: 2 or more abortions in the anamnesis, chronic pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, the threatened abortion. The most common complication of pPROM was retained placenta after vaginal delivery. The average

content of 25-OH vitamin D in the blood of pregnant women with pPROM was 26.32 ± 0.87 pg/ml vs. 52.9 ± 2.37 pg/ml in the control group, and the expression level of beta-2-defensins was 78.03 ± 1.74 pg/ml vs. 107.42 ± 2.56 pg/ml in the control group ($p < 0.001$).

According to the authors, the established clinical, anamnestic and laboratory features of pregnancy and labor in pregnant women with pPROM may become the basis for the creation of algorithms for early diagnosis and prediction of pPROM and premature birth.

In recent decades, there has been an upward trend in the incidence of preterm births worldwide. Thus, in European countries, from 1.1 to 1.6% of children are born extremely preterm. [1]. Premature birth occupies one of the leading places in the structure of perinatal morbidity and mortality. About 60-70% of early neonatal mortality and 65-75% of infant mortality are registered in the population of premature infants [1,2]. It should be noted that over 50% of premature births begin with premature rupture of membranes (pPROM), which requires a comprehensive comparative analysis of approaches to the management of complications depending on the duration of latency interval based on maternal and neonatal outcomes [2,3,4]. Approximately 50% of women experiencing pPROM (<37 weeks of gestation) give birth within 24–48 hours after the rupture, and 70% to 90% within 7 days. Patients experiencing pPROM require clinical management in a hospital that provides the necessary care for premature newborns. Management of pPROM consists of antibiotic prophylaxis and corticosteroids for fetal lung maturation after the fetal viability threshold have been reached [5]. Many scholars consider inflammatory changes of amniotic membranes to be one of the leading causes of pPROM [6-10]. Considering the high incidence of infectious complications in pPROM, such as chorioamnionitis, new prognostic markers should be considered, one of which could be β -2-defensins [5,8,11].

The aim of the study was to assess the clinical status of pregnant women with preterm premature rupture of membranes (pPROM) and to determine the role of 25-OH vitamin D and the level of expression of antimicrobial peptides (beta-2-defensins) as prognostic markers of pPROM and the development of complications of pregnancy, labor and the postpartum in such women.

Material and methods of the study. The study was performed on the clinical basis of the

Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University in obstetrics departments of the Municipal Enterprise "Dnipropetrovsk Regional Perinatal Center" of the Dnipropetrovsk Regional Council, Dnipro. A total of 120 women aged from 15 to 52 years (median - 31 years) whose pregnancies were complicated by pPROM at 23-36 weeks of gestation (study group) were examined. The control group consisted of 20 pregnant women aged from 17 to 38 years (median - 27 years), with intact fetal membranes, who had a normal vaginal delivery.

We investigated the patient's medical history, course of pregnancy, labor and postpartum, the duration of the latency period, clinical and laboratory parameters, including 25-OH vitamin D levels, and serum expression of antimicrobial peptides (β -2-defensins). Studies of general clinical blood parameters were performed using the MicroCC-20Plus analyser, the level of 25-OH-vitamin D was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (test system AccuBind Elisa microwheels 25-OH Vitamin D Total (Vit D-Direct)), expression of β -2 defensins – by the enzyme linked immunosorbent assays (test system Elabscience human DEF β 2/DEFB2(Defensin Beta 2) ELISA Kit).

Statistical processing of the study data was performed using the licensed software package Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., USA, №AGAR909E415822FA). Data are presented as arithmetic mean (M) or frequency (F) with standard error ($\pm m$), median (Me) and interquartile range (25%; 75%). Comparison of the mean values was performed by Student's t (t) and Mann-Whitney (U) criteria, for relative values – bilateral Fisher's exact test (FET) and Pearson's Chi-square test (χ^2); assessment of the relationship between features was assessed by Spearman's rank correlation coefficients (r). The results were considered statistically significant at $p < 0.05$, the trend was determined at $p < 0.1$.

Research results and their discussion.

Analysis of anamnestic and clinical characteristics of patients did not reveal significant differences between the study groups in the frequency of fertilization, birth parity, pregnancy loss (miscarriage, missed abortion) and pre-

term delivery ($p > 0.05$). At the same time, an increasing tendency in the average number of pregnancies was detected in the main group – 2.98 ± 0.23 vs. 1.95 ± 0.21 in control group ($p_U = 0.098$ by U-test), in particular due to increasing of the proportion of women with 3-rd pregnancy and more – $40.8 \pm 4.5\%$ vs. $20.0 \pm 8.9\%$ ($p_{FET} = 0.086$). Preterm delivery had $8.3 \pm 2.5\%$ of women with pPROM and $5.0 \pm 4.9\%$ of women in the control group. The overall abortion rate in anamnesis in the main group was significantly higher than in control group – $44.2 \pm 4.5\%$ of cases versus $20.0 \pm 8.9\%$ ($p < 0.05$), additionally one in five women with pPROM ($21.7 \pm 3.8\%$) and no patients in the control group ($p < 0.05$) had 2 or more abortions (Fig. 1).

When assessing the somatic medical history in the study groups it was noted that 47 ($39.2 \pm 4.5\%$) women with pPROM and only 2 ($10.0 \pm 6.7\%$) women in the control group had extra-genital pathology ($p < 0.05$). One case of 1-st degree obesity and chronic cystitis was registered in the control group. In the main group obesity was detected in 8 ($6.7 \pm 2.3\%$) patients, urinary tract pathology – in 23 ($19.2 \pm 3.6\%$), 21 ($17.5 \pm 3.5\%$) of them had chronic pyelonephritis ($p < 0.05$); pathology of

the thyroid gland – in 17 ($14.2 \pm 3.2\%$) pregnant women, including hypothyroidism – in 9 ($7.5 \pm 2.4\%$), diffuse goiter I-II degree – in 5 ($4.2 \pm 1.8\%$), multinodular goiter, hyperplasia and hypoplasia of the thyroid gland – in one case ($0.8 \pm 0.8\%$) (Fig. 1).

Analysis of gynecological history showed the presence of concomitant gynecological pathology in 16 ($13.3 \pm 3.1\%$) women of the main group, namely uterine fibroids was observed in 11 ($9.2 \pm 2.6\%$) patients, fibrocystic change of the breast – in 3 ($2.5 \pm 1.4\%$), ovarian cyst, bicornuate uterus – one case each ($0.8 \pm 0.8\%$).

In a study of the course of pregnancy (Fig. 2), it was found that pregnancies in women with pPROM were significantly more often accompanied by threatened abortion or pre-term birth – in 50 ($41.7 \pm 4.5\%$) pregnant women of the main group against 3 ($15.0 \pm 8.0\%$) women of the control group ($p < 0.05$). In particular, the threat of premature birth was observed in 29 ($24.2 \pm 3.9\%$) and 1 ($5.0 \pm 4.9\%$) pregnant women, respectively in study groups ($p_{FET} = 0.075$). No statistically significant differences were found between the study groups in the incidence of anaemia during pregnancy ($p > 0.05$). At the same time,

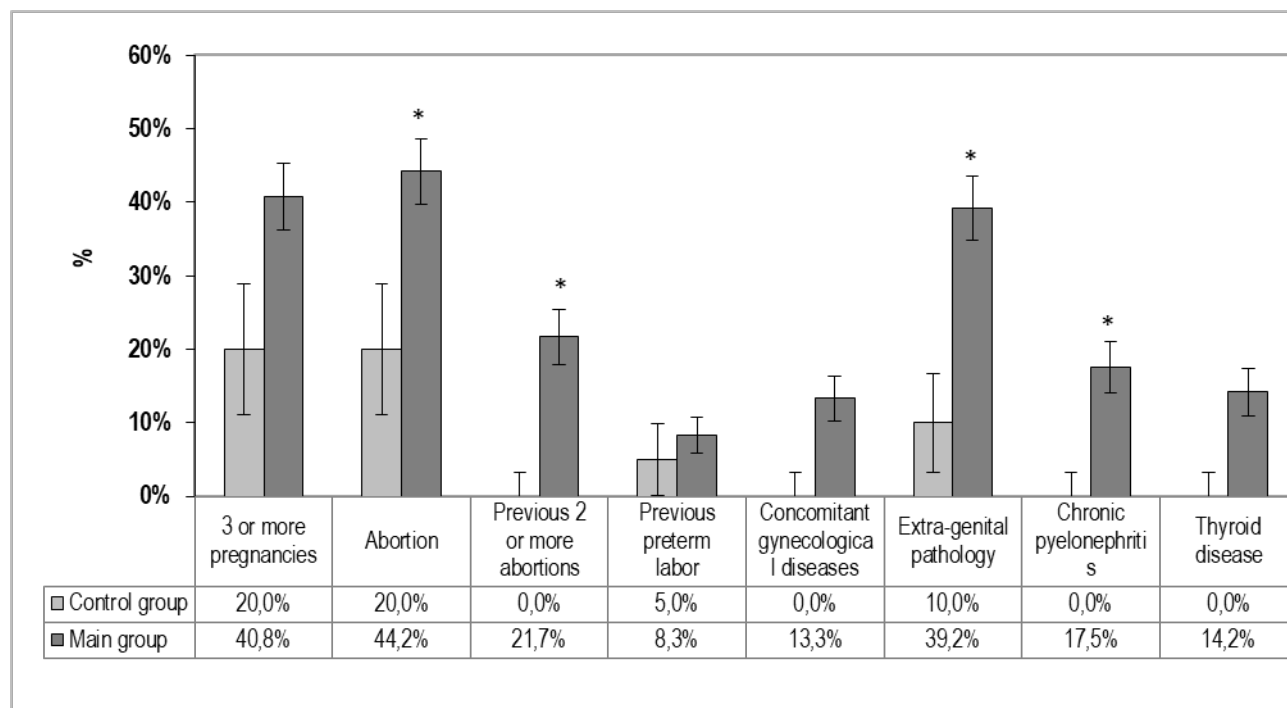


Fig. 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients in the study groups.

*Note: The relative value with standard error ($F \pm m$) is shown; when calculating the error for $F = 0\%$, the Yates correction was used; significant differences between groups: * - $p < 0.05$*

in the 3-rd trimester 44 (36.7±4.4%) pregnant of the main group (mild – 31, moderate – 13) and 3 (15.0±8.0%) pregnant of the control group (mild – 2, moderate – 1) had anaemia ($p_{\text{FET}} = 0.074$). At the time of hospitalization of pregnant, anaemia was also significantly more common in women with pPROM – 54 (45.0±4.5%) against 4 (20.0±8.9%) cases in the control group ($p < 0.05$).

No significant differences were found between the study groups in the frequency of respiratory and gynecological infections ($p > 0.05$). Bacterial vaginosis was present in 56 (46.7±4.6%) and 6 (30.0±10.2%) pregnant women, respectively ($p > 0.05$). However, asymptomatic bacteriuria was significantly more common in pregnant women with pPROM than in women in the control group – 38.3±4.4% vs. 15.0±8.0% of cases ($p < 0.05$).

One-third (30.0±4.2%) of the women in the main group had such complications of the gestational period as premature placental abruption (8.3±2.5% of patients), fetal distress (8.3±2.5%), gestational diabetes (9.2±2.6%), preeclampsia (5.0±2.0%), cervical insufficiency (10.0±2.7%), which were absent in women of the control group ($p < 0.01$) (Fig.

2). Almost a quarter of cases of pPROM – 28 (23.3±3.9%) recorded the non-cephalic presentation and abnormal position of the foetus, including breech presentation – 26 (21.7±3.8%) and transverse foetal position – 2 (1.6±1.2%), while as in pregnant women of the control group, such cases were not recorded ($p < 0.05$).

The gestational age at delivery in women in the main group averaged 31.4±3.8 weeks, of which the period from 23 to 25 weeks was in 11 (9.1±2.6%) women, from 26 to 34 weeks – in 80 (66.7±4.3%), from 35 to 36 weeks – in 29 (24.2±3.9%). The duration of the latency in the expectant tactics of pPROM in premature birth by informed consent of the woman ranged from 2.5 to 1400 hours, with a median of 93.1 (26,1; 252.8) hours. At 24-34 weeks gestation, 84 (70.0±4.2%) women in the main group received prophylaxis for neonatal respiratory distress syndrome, of whom 57 (47.5±4.6%) received dexamethasone and 27 (22.5±3.8%) received betamethasone in appropriate doses 24 mg. Nifedipine tocolysis was performed in 69 (57.5±4.5%) cases and 118 (98.3±1.2%) pregnant women received antibacterial therapy.

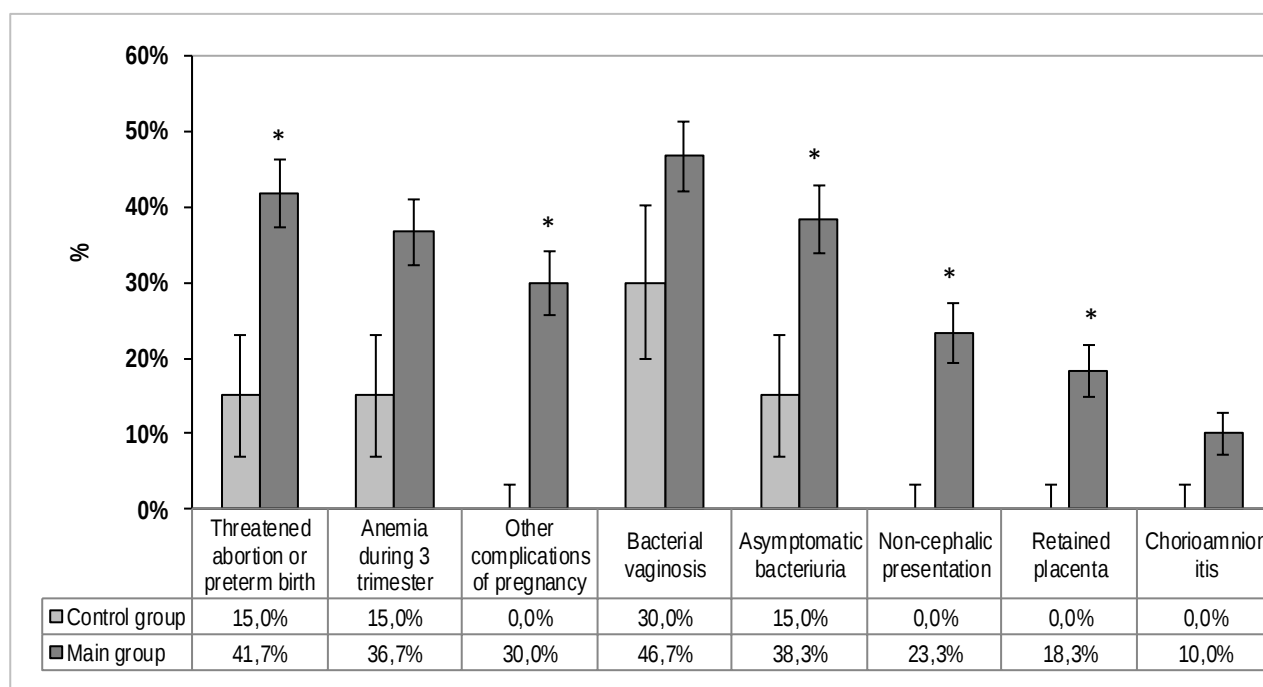


Fig. 2. Characteristics of pregnancy and delivery in patients of the study groups

*Note: The relative value with standard error ($F \pm m$) is shown; when calculating the error for $F = 0\%$, the Yates correction was used; significant differences between groups: * - $p < 0.05$*

Vaginal delivery occurred in 85 (70.8±4.1%) women of the main group, in 35 (29.2±4.1%) cases caesarean section was performed ($p<0.01$ between study groups). Chorioamnionitis occurred in 12 (10.0±2.7%) pregnant women, with a higher incidence in women who became pregnant using assisted reproductive technology – 3 out of 8 cases (37.5±17.1%) against 9 out of 112 cases (8.0±2.6%) ($p<0.05$).

We did not find significant differences between the overall frequency of complications of labour and the postpartum period in the study groups, which were observed in 30 (25.0±3.9%) women in the main group and 3 (15.0±8.0%) patients in the control group ($p>0.05$). However, the most common complication of pPROM was retained placenta – 22 (18.3±3.5%) cases, which was not recorded in patients of the control group ($p<0.05$). Among other complications of labor in patients of the main group there was perineal tear of the 2nd and 3rd degree – in 6 (5.0±2.0%), rupture of the cervix – in 1 (0.8±0.8%) patient.

Analysis of peripheral blood parameters in the examined patients showed a significantly reduced level of red blood cells – 3.79±0.09 E12/L vs. 4.05±0.10 E12/L ($p<0.05$), hematocrit – 33.9±0.8% vs. 38.6±0.7% ($p<0.001$), the relative content of monocytes – 4.82±0.25% vs. 5.94±0.44% ($p<0.05$) and increased ESR – 35.0±1.2 mm/h vs. 27.8±3.8 mm/h ($p<0.05$) in the blood of pregnant women of the main group in comparison with the control group. However, these differences did not have a significant effect on the course of labor and the postpartum, except for significantly increased ESR, which was closely associated with the development of chorioam-

nionitis ($r=0.277$, $p=0.002$).

In order to find new diagnostic and prognostic markers of pPROM and the complications of pregnancy, labour and the postpartum in such women, we examined the serum levels of 25-OH vitamin D and the expression of antimicrobial peptides (β -2-defensins) in the study groups. There was a significant decrease ($p<0.001$) in these parameters in the examined pregnant women of the main group compared to control group (table 1). Thus, the average content of 25-OH vitamin D in the blood of pregnant women with pPROM was reduced 2 times, and the expression level of β -2-defensins – 1.4 times compared with the control group.

The differences revealed by means of the comparative analysis between study groups of pregnant women with pPROM and control group allowed to outline the factors which can serve as predictors of pPROM and premature birth. The risk of pPROM was found to increase significantly with an increase in the number of abortions ($r=0.196$; $p=0.021$), complications of pregnancy ($r=0.240$; $p=0.004$), including the threatened abortion ($r=0.192$; $p=0.023$), in the presence of extra-genital pathology ($r=0.214$; $p=0.011$), especially chronic pyelonephritis ($r=0.171$; $p=0.043$), asymptomatic bacteriuria ($r=0.171$; $p=0.043$), with non-cephalic presentation of the fetus ($r=0.204$; $p=0.016$), decreased levels of 25-OH vitamin D ($r= -0.592$; $p<0.001$) and β -2-defensins ($r= -0.584$; $p<0.001$). The trend toward increased probability of pPROM is observed with increasing number of pregnancies ($r=0.140$; $p=0.098$), the presence in the 3rd trimester of pregnancy of threatened pre-term birth ($r=0.163$; $p=0.053$) and anaemia ($r=0.161$; $p=0.058$).

Table 1. Indicators of vitamin D levels of 25-OH and expression of antimicrobial peptides (β -2-defensins) in patients of study groups

Indicator		Control group (n=20)	Main group (n=120)
25-OH Vitamine D, pg/ml	Min-Max	39.86 – 73.50	1.82 – 41.12
	M±m	52.90 ± 2.37 *	26.32 ± 0.87 *
β -2-defensins, pg/ml	Min-Max	91.15 – 132.45	4.36 – 104.44
	M±m	107.42 ± 2.56 *	78.03 ± 1.74 *

Note. Significant differences between groups: * - $p < 0.001$ according to the criteria of Student and Mann-Whitney

Conclusions

1. Preterm premature rupture of membranes is a serious problem of modern obstetrics and requires a comprehensive approach to this complication;

2. pPROM is significantly ($p < 0.05$) more common in the presence of such risk factors as: 2 or more abortions in the anamnesis, chronic pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, complicated pregnancy with the threatened abortion and the development of other serious complications (cervical insufficiency, premature placental abruption, fetal distress, gestational diabetes, preeclampsia), non-cephalic presentation of the fetus;

3. The average content of 25-OH vitamin D in the blood of pregnant women with

pPROM was reduced 2 times, and the expression of β -2-defensins - 1.4 times compared with pregnant women of the control group ($p < 0.001$);

4. The established clinical, anamnestic and laboratory features of pregnancy and labor in pregnant women with pPROM may become the basis for the creation of algorithms for early diagnosis and prediction of pPROM and premature birth.

Funding. The research funding was provided from own resources in accordance with the planned research work of the department, number of state registration 0120U101467 (2020–2023).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Demenina N.K., Ishchenko G.I. Suchasna diagnostika ta likuvannya peredchasnogo rozrivu plodovikh obolonok (oglyad literaturi) [Modern diagnostics and treatment of premature rupture of membranes (literature review)] // *Perinatologiya i pediatriya*, 2017, vol. 2(70), pp. 48-52. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.48> [in Ukrainian].
2. Burckova H., Stranik J., Musilova I. et al. Intra-amniotic inflammatory complications in preterm prelabor rupture of membranes and long-term neurodevelopmental outcomes of infants: a systematic review // *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*, 2021. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1903859>
3. González-Mesa E., Blasco-Alonso M., Benítez M. J. et al. Obstetric and Perinatal Outcomes after Very Early Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)-A Retrospective Analysis over the Period 2000-2020 // *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 2021, vol. 57(5), p. 469. <https://doi.org/10.3390/medicina57050469>
4. Roberts C.L., Wagland P., Torvaldsen S. et al. Childhood outcomes following preterm prelabor rupture of the membranes (PPROM): a population-based record linkage cohort study // *Journal of perinatology*, 2017, vol. 37(11), pp. 1230-1235. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.123>
5. Rouzaire M., Corvaisier M., Roumeau V. et al. Predictors of Short Latency Period Exceeding 48 h after Preterm Premature Rupture of Membranes // *Journal of clinical medicine*, 2021, vol. 10(1), p. 150. <https://doi.org/10.3390/jcm10010150>
6. Elovitz M.A., Gajer P., Riis V. et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery // *Nat Commun*, 2019, vol. 10, p. 1305. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09285-9>
7. Etyang A.K., Omuse G., Mukaindo A.M. et al. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies // *Systematic reviews*, 2020, vol. 9(1), p. 141. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01389-4>
8. Madanchi H., Shoushtari M., Kashani H.H. et al. Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases // *New microbes and new infections*, 2019, vol. 34, p. 100627. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100627>
9. Menon R., Lappas M., Zakar T. Editorial: The Role of the Fetal Membranes in Pregnancy and Birth // *Front. Physiol.*, 2021, vol. 12, p. 653084. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.653084>
10. Menon R., Richardson L.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes // *Seminars in perinatology*, 2017, vol. 41(7), pp. 409–419. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.012>
11. Varrey A., Romero R., Panaitescu B. et al. Human β -defensin-1: A natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid that is increased in spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection

Дубоссарская Ю.А., Пузий Е.А.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Днепровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

Резюме. Проведено исследование с целью оценки клинического статуса беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и определения роли показателей 25-ОН витамина D и уровня экспрессии антимикробных пептидов (β -2-дефензины) как прогностических маркеров ПРПО.

В результате исследования двух групп женщин [с ПРПО на 23-36 неделе гестации (основная группа) и с интактными плодными оболочками и нормальными вагинальными родами (контрольная группа)] установлено, что ПРПО достоверно ($p < 0,05$) чаще встречается при наличии таких факторов риска как: 2 и более аборт в анамнезе, хронический пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, угроза прерывания беременности. Наиболее частым осложнением ПРПО была задержка частей плаценты при вагинальных родах. Среднее содержание 25-ОН витамина D в крови беременных с ПРПО составило $26,32 \pm 0,87$ нг/мл против $52,9 \pm 2,37$ нг/мл в контрольной группе, а уровень экспрессии β -2-дефензинов – $78,03 \pm 1,74$ нг/мл против $107,42 \pm 2,56$ нг/мл, соответственно ($p < 0,001$).

По мнению авторов, клинико-анамнестические и лабораторные особенности течения беременности и родов у беременных с ПРПО могут стать основанием для создания алгоритмов ранней диагностики и прогнозирования ПРПО и преждевременных родов.

Author for correspondence:

Puzii Yevhen Oleksandrovych – graduate student of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

E-mail: puzikico@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2608-1892

Автор для корреспонденции:

Пузий Евгений Александрович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Днепровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

E-mail: puzikico@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2608-1892

DOI: 10.34921/amj.2021.4.003

Hacıyeva N.N.

UŞAQLARDA ATOPIK DERMATİTİN İNKİŞAFININ PROQNOZLAŞDIRILMASINDA İMMUNOLOJİ MARKERLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ*Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı*

Məqalədə şərh verilmiş tədqiqat işi allergik xəstəliklərin formalaşmasında immunoloji mexanizmlərin vacib struktur komponentləri hesab edilən molekulyar markerlərin – CD31, H4R və IgG1-nin proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsinə həsr edilmişdir. Tədqiqat işinə hestasiya yaşı 34-42 həftə olan 528 yenidoğulmuş uşaq cəlb edilmişdir. Yenidoğulmuşlar vaxtında və vaxtından əvvəl doğulanlar olmaqla 2 qrupa və hər 2 qrup öz növbəsində kontrol, müqayisə və əsas yarımqruplara bölünmüşdür. Yenidoğulmuşlarda erkən neonatal dövrdə öyrənilən T hüceyrə homeostazının requlyasiyasında iştirak edən CD31 reseptorunun səviyyəsinin $40,8 \pm 6,4$ pq/ml-ə qədər artmasının ($p < 0,05$) atopik dermatitin formalaşmasında prediktor rolu təsdiqlənmişdir. IgG1-in qatılığının $122,0 \pm 30,8$ nq/ml-ə qədər yüksəlməsi atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsinə təsir edərək humoral immunoloji cavabda dəyişikliklərlə səciyyələnmişdir ($p < 0,05$).

Açar sözlər: atopik dermatit, allergiya, CD31, IgG1, H4R

Ключевые слова: атопический дерматит, аллергия, CD31, IgG1, H4R

Key words: atopic dermatit, allergy, CD31, IgG1, H4R

Əsası perinatal dövrdə qoyulan proseslərin proqnozlaşdırılmasında və diaqnostikasında molekulyar-genetik markerlərlərin daha böyük əhəmiyyət kəsb etdiyi sübut edilmişdir [1]. Bətdaxili inkişaf dövründə dölün immun sisteminin inkişafı genetik determinasiya olunmuş bir proses olub, erkən hestasiya yaşlarından başlanır. Bu proses qeyri-spesifik və spesifik amillərlə tənzim edilir [2]. Bu amillərin əlaqəli fəaliyyəti allergenlərin və onların toksinlərinin zərərsizləşdirilməsini təmin edir. Müşahidələr göstərir ki, yenidoğulmuşlarda qeyri-spesifik immunogen rezistentlik amillərinin səviyyəsi, həmçinin onların immun reaksiyalarda iştirak etmə aktivliyi və effektivliyi bir çox amillərdən asılı olur [3].

Aparılan elmi araşdırmalar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, atopik dermatit zamanı uşaqlarda Th₁/Th₂-sitokin profilinin disbalansı, T-limfositlərin, həmçinin T-limfosit supressorlar və təbii killerlərin funksional aktivliyinin dəyişməsi, B-limfositlərin proliferasiyasının artması və sIgA defisiti aşkar edilmişdir [4]. Atopik dermatit zamanı IgE hiperproduksiyası isə T-requlyator limfositlərin funksional çatışmazlığı ilə əlaqədardır.

Son illərdə aparılmış elmi-tədqiqat sayəsində sübut edilmişdir ki, allergik proseslərdə

daha erkən CD31 (Cluster of differentiation 31) hüceyrələr aktivləşir, sonra isə Th₂-nin təsiri nəticəsində IL4 sintez edilir. CD31 – leykositlərin membran zülalıdır. CD – endotelial hüceyrələrdə və trombositlərdə olur, allergik xəstəliklərin patofiziologiyası üçün əhəmiyyətli olan T-requlyator hüceyrələrin (Treg) sabitliyinin tənzimində iştirak edən reseptordur. CD31 sitokinləri immunoqlobulin növünə aid olan membran zülalı olub, endotel hüceyrələri üzərində yerləşən parakrin effektiv (hüceyrəarası əlaqələri təmin edən) adheziya molekuludur; antigenlərin T-hüceyrələrə təqdim edilməsində iştirak edir, trombositlərdən, endotelial hüceyrələrdən və bütün leykositlərdən ekspressiya olunur və əsasən aktivləşmiş B- və T-limfositlərə təsir edir [5].

H4R (Histamin 4 receptor) immun sistemin funksional fəaliyyətində əhəmiyyətli rolu olan allergiyanın genetik markeri hesab edilir [6]. H4R-G zülalı ilə əlaqəli reseptorun bir növü olub, allergik iltihabyönlü markerdir; TLRs (Toll-like receptors) reseptorlardan alınan siqnalları immun sistem hüceyrələrinə ötürür [7]. H4R – respirator, qastrointestinal, immun və sinir sistemin funksiyasının icrasında əhəmiyyət kəsb edir [8]. Histamin allergik reaksiyaların vacib vasitəçisidir və son tədqiqatlar

göstərir ki, müxtəlif növ antigen prezentasiya edən hüceyrələrin funksiyası histamin vasitəsilə, xüsusən də yeni təsvir olunan histamin H4R reseptoru ilə tənzimləyə bilər [9]. Dəridə antigen prezentasiya edən hüceyrələri təmsil edən və allergik dəri xəstəliklərinin yaranmasında rolunu oynayan Langerhans hüceyrələrində sintez edilən H4R-in rolunu araşdırılmaqdadır [10-12].

Allergik proseslərdə iştirak edən molekulyar markerlərdən biri də humoral immunitetə cavabdeh olub, B limfositlərdə sintez edilən IgG-dir (İmmunoglobulin G). Atopik dermatit qeyd edilən xəstələrin qanında IgG, səviyyəsi normal olub, daha çox xəstəliyin ağırlaşması zamanı yüksəlir. IL-4 sintezinin tənzimində iştirak edən IgG1, bütün immunoglobulinlərin 70%-ni təşkil edir və sekretor IgE-dən daha həssas hesab edilir [13].

Tədqiqat işi allergik xəstəliklərin inkişafı zamanı Th₁/Th₂ tarazlığına təsir edən sitokin disbalansını patogenetik əsaslandırmaq üçün, immunoloji mexanizmlərin vacib struktur komponentləri hesab edilən molekulyar markerlərin CD31, H4R və IgG1-nin informativliyini və spesifikliyini araşdırmaq məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın materialı və metodları. Elmi-tədqiqat işi Bioetika və Etika üzrə Azərbaycan Milli Komitəsinin tələblərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Yenidə doğulmuşların klinik-laborator müayinəsi 2014-2019-cı illərdə Respublika Perinatal Mərkəzində və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında aparılmışdır. Tədqiqatda cəlb edilən uşaqlarda AD-nin inkişafında proqnostik meyar qəbul edilə bilən immunoloji markerlər – CD31, H4R və IgG1-in təsiri öyrənilmişdir. Tədqiqat işinə həstasiya yaşı 34-42 həftə olan 528 yenidə doğulmuş uşaq cəlb edilmişdir. Yenidə doğulmuşlar vaxtında və vaxtından əvvəl doğulanlar olmaqla 2 qrupa və hər 2 qrup öz növbəsində kontrol, müqayisə və əsas yarımqruplara bölünmüşdür. Tədqiqatda cəlb edilən 414 nəfər vaxtında doğulanlardan 46-sı kontrol yarımqrupunu, allergiyanın müxtəlif təzahürləri qeyd edilən 148 uşaq müqayisə yarımqrupunu, atopik dermatit formalaşan 220 nəfər isə əsas yarımqrupu təşkil etmişdir. 114 vaxtından əvvəl doğulan uşaqlardan müvafiq olaraq atopik dermatit formalaşan 48 uşaq əsas, allergiyanın müxtəlif təzahürləri qeyd edilən 47 uşaq müqayisə, 19 şərti sağlam uşaq isə kontrol yarımqrupunu təşkil etmişdir. Yenidə doğulmuş uşaqların həyatının 1-3-cü günündə periferik qandan götürülən rutin qan nümunəsi ilə yanaşı, immun sistem markerləri IgG1, H4R, CD31 titri

BioSource International Inc. firmasından əldə edilən Stat.Fax immunoferment üsulu ilə təyin olunmuşdur.

Immunoferment üsulu ilə qan serumunda təyin olunan markerlər Amerikanın Cloud-Clone korporasiyasından əldə edilən Enzyme-Linked Immunosorbent reaktiv dəsti (ELISA) vasitəsilə analiz edilmişdir. Qanın klinik analizi qan götürərkən Beckman Coultes firmasının (ABŞ) "MAX-M", "ND-18" avtomatik hematoloji analizatorlarında həyata keçirilmiş və bu zaman həmin firmanın reagentlərindən istifadə edilmişdir.

Yenidə doğulma dövrünün 1-3-cü sutkasında venadan götürülmüş 0,5-1 ml qan tərkibində heparin olan xüsusi konteynerlərə yerləşdirilmişdir. 10 dəqiqə müddətində sentrifüqadan (2000 h tezliklə) keçirilməklə plazması ayrılmışdır. Alınmış 250-500 mkl həcmdə qan serumu -20° temperaturda zərurət olduqda 3 aya kimi saxlanılmışdır. Qan serumunda markerlərin konsentrasiyasının tədqiqi üçün "sandviç" tipli sərtfəzalı İFA variantlarından istifadə edilmiş və aşağıdakı ardıcılıqla aparılmışdır: spesifik peptidə qarşı anticisimciklər, biotinləşmiş spesifik peptid və xəstədən götürülmüş nümunə (və ya standart) planşetin təşkil olunduğu xırda hissəciklərə (yuvacıqlara) tökülərək qarışdırılır. Spesifik peptidə qarşı anticisimciklər planşetin xüsusi işlənmiş divarı ilə birləşirlər. Biotinləşmiş spesifik peptid anticisimciklərin spesifik peptid nümunəsi (və ya standart) ilə birləşdiyi sahələrin konkurenti rolunu oynayır. İnkubasiyadan sonra sərbəst qalmış biotinləşmiş spesifik peptid planşetdən yuyularaq təmizlənir, sonra həmin yuvacığa streptovidinlə birləşmiş peroksidaza əlavə edilir və bu zaman antigenlərə qarşı yuvacıqda immobilizasiya olunmuş anticisimciklərlə və biotinləşmiş spesifik peptidlə kompleks əmələ gətirir. Planşet yuyularaq peroksidazanın streptovidinlə konyuqatının artıq hissəsindən təmizləndikdən sonra oraya xromogen maddə – tetrametilbenzidin əlavə edilir. Tetrametilbenzidin isə kompleksin tərkibindəki peroksidaza ilə birləşib rəngini dəyişir. Əmələ gəlmiş rəngin intensivliyi planşetdə immobilizasiya olunmuş anticisimciklərlə birləşən biotinləşmiş spesifik peptidin sayına müvafiq gəlir, bu isə nümunədəki sərbəst qalmış spesifik peptidin sayına müvafiqdir.

Atopik dermatit diaqnozu Böyük Britaniyada təsdiq edilmiş təsnifatə əsasən, uşaqlarda qaşınma ilə yanaşı, 3 meyarın (dəri zədələnməsinin xarakterik lokalizasiyası, anamnezdə atopiyanın olması, dərinin yayılmış quruluğu, 2 yaşa kimi təzahür) olması ilə müəyyən edilmişdir. Atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsini qiymətləndirmək üçün Avropa dermatoveneroloqları tərəfindən təsdiqlənmiş SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) şkalasın-

dan istifadə edimişdir. Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri biostatistikanın variasiya, diskriminant, dispersiya, korrelyasiya, ROC-analiz, regressiya və isbatlı təbabət üsullarının köməyi ilə aparılmışdır.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Erkən neonatal dövrdə sitokinlərin informativliyini araşdırarkən alınan nəticələrdən məlum olmuşdur ki, 1-ci qrupun əsas yarımqrupunda olan uşaqlarda CD31-in sayı digər markerlərə nisbətən daha həssasdır. Belə ki, CD31-in sayı əsas yarımqrupda kontrol yarımqrupuna nisbətən 4,9 dəfə artaraq $40,8 \pm 6,4$ pq/ml təşkil edir və qrup daxilində $0,23-181$ pq/ml hədlərində dəyişir. Kontrol yarımqrupunda CD31-in sayı $0,51-15,14$ pq/ml hədlərində dəyişərək orta hesabla $8,3 \pm 1,5$ pq/ml təşkil edir. Tədqiqatın nəticələri göstərdi ki, adheziya hüceyrələri hesab edilən CD31-in sayı kontrol, müqayisə yarımqrupu ilə müqayisədə əsas yarımqrupda statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlmişdir ($p_{ku}=0,037$) (cədvəl 1).

Aparduğumuz tədqiqat işində H4R qatılığı kontrol yarımqrupunda orta hesabla $10,5 \pm 5,3$ nq/ml təşkil edərək $0,00-34,70$ nq/ml hədlərində dəyişir. Müqayisə yarımqrupunda bu peptidin konsentrasiyası kontrol yarımqrupu ilə müqayisədə 83% artaraq orta hesabla $19,2 \pm 3,2$ nq/ml ($0,00-35,27$ nq/ml) təşkil edir. Əsas yarımqrupda olan yenidoğulmuşlarda

H4R konsentrasiyasının kontrol yarımqrupuna nisbətən 3 dəfə artması müşahidə edilir. Belə ki, əsas yarımqrupda H4R konsentrasiyası $0,00-473,00$ nq/ml hədlərində dəyişərək orta hesabla $31,1 \pm 7,9$ nq/ml təşkil edir. Statistik baxımdan bəzi mənbələrdə allerqospesifik hesab edilən H4R əsas yarımqrupda ($p_{ku}=0,394$) əhəmiyyət kəsb etməsə də, müqayisə yarımqrupunda olan yenidoğulmuşlarda həssaslığı müəyyən edilmişdir.

Vaxtında doğulan uşaqların qanında IgG1-in konsentrasiyası $88,7 \pm 8,9$ nq/ml təşkil etmiş və yarımqrup daxilində $0,00-642,54$ nq/ml hədlərində dəyişmişdir. Bu göstərici kontrol yarımqrupunda $90,6 \pm 55,9$ ($0,38-419,00$) nq/ml, müqayisə $70,3 \pm 6,3$ ($0,00-131,97$) nq/ml, əsas yarımqrupda isə – $97,9 \pm 12,9$ ($0,00-642,54$) nq/ml təşkil etmişdir. Statistik hesablamalara görə, qanda IgG1-in konsentrasiyası kontrol müqayisə və əsas yarımqrupda kontrol qrupundakına nisbətən statistik əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir ($p>0,05$).

Statistik hesablamalara görə, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda CD31-in konsentrasiyası müqayisə ($15,48 \pm 2,64$ pq/ml) və əsas yarımqruplarda ($20,86 \pm 8,60$ pq/ml), kontrol yarımqrupuna ($5,93 \pm 2,31$ pq/ml) nisbətən müvafiq olaraq 2,6 və 3,5 dəfə artmağa meyl etmişdir ($p>0,05$) (cədvəl 2).

Cədvəl 1. Vaxtında doğulan uşaqlarda immunoloji markerlərin ümumi xarakteristikası

Göstəricilər	Yarımqruplar	N	M $\pm$ m/min-max
CD31, pq/ml	Kontrol	11	$8,3 \pm 1,5$ (0,51-15,14)
	Müqayisə	19	$28,5 \pm 8,7$ (2,48-131,97)
	Əsas	42	$40,8 \pm 6,4^*$ (0,23-181,00)
H4R, nq/ml	Kontrol	8	$10,5 \pm 5,3$ (0,00-34,7)
	Müqayisə	25	$19,2 \pm 3,2$ (0,00-35,27)
	Əsas	58	$31,1 \pm 7,9$ (0,00-473,00)
IgG1, nq/ml	Kontrol	7	$90,6 \pm 55,9$ (0,38-419,00)
	Müqayisə	36	$70,3 \pm 6,3$ (0,00-131,97)
	Əsas	71	$97,9 \pm 12,9$ (0,00-642,54)

Qeyd. Kontrol qrupunun uyğun göstəriciləri ilə fərqi statistik dürüstlüyü: * – $p<0,05$

Cədvəl 2. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda immunoloji markerlərin ümumi xarakteristikası

Göstəricilər	Qruplar	N	M±m/min-max
CD31, pq/ml	Kontrol	3	5,93±2,31 (1,34-8,64)
	Müqayisə	11	15,48±2,64 (1,88-33,41)
	Əsas	12	20,86±8,60 (0,78-111,29)
H4R, nq/ml	Kontrol	1	1,4
	Müqayisə	15	12,4±3,6 (0,64-34,55)
	Əsas	15	12,2±4,0 (0,29-34,64)
IgG1, nq/ml	Kontrol	2	37,0±15,0 (21,98-51,97)
	Müqayisə	10	66,5±13,4 (18,66-130,72)
	Əsas	12	56,2±13,1 (11,63-164,29)

Qeyd: yarımqrupların göstəriciləri arasında statistik etibarlı fərq yoxdur

Qanda IgG1-in konsentrasiyası müqayisə və əsas yarımqruplarında kontrol yarımqruplarına nisbətən, müvafiq olaraq 8,7 və 8,8 dəfə artmışdır ($p>0,05$). H4R səviyyəsi uyğun olaraq müqayisə və əsas yarımqrupda kontrol yarımqrupundakına nisbətən, müvafiq olaraq 4,2 və 1,7 dəfə yüksək olmuşdur ($p>0,05$).

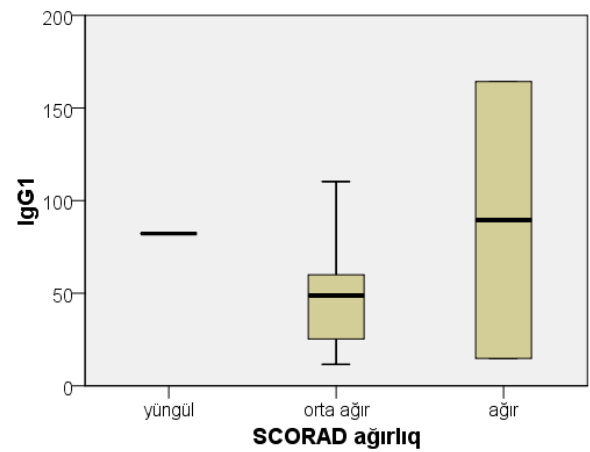
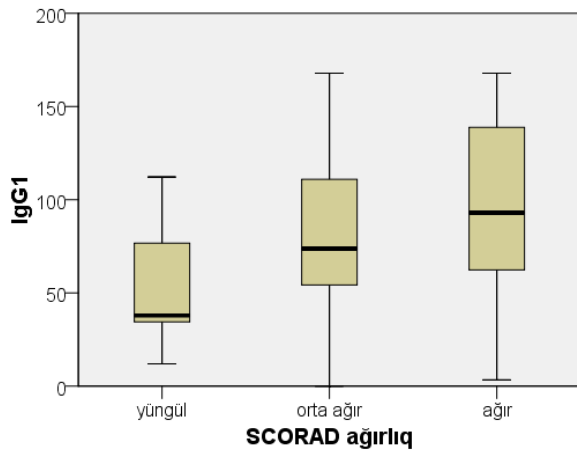
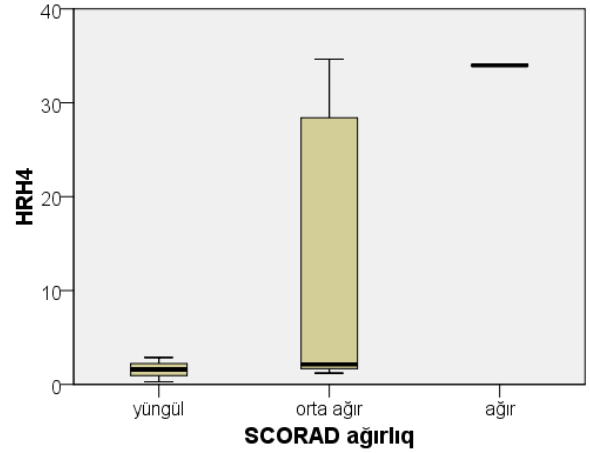
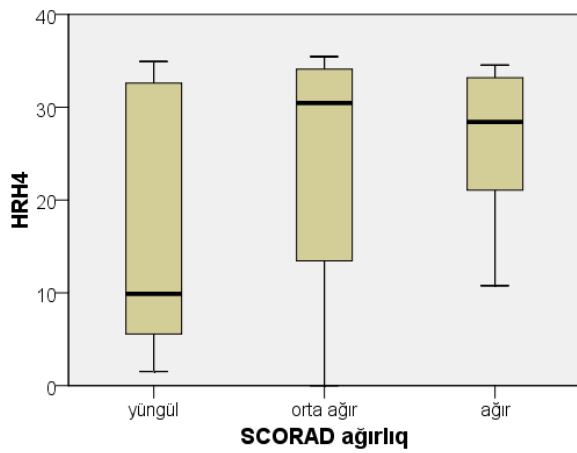
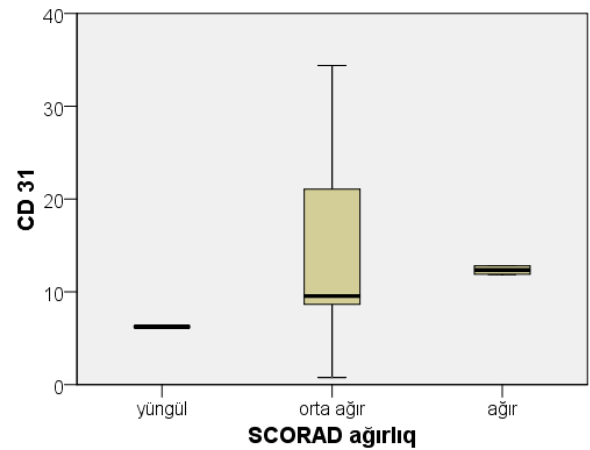
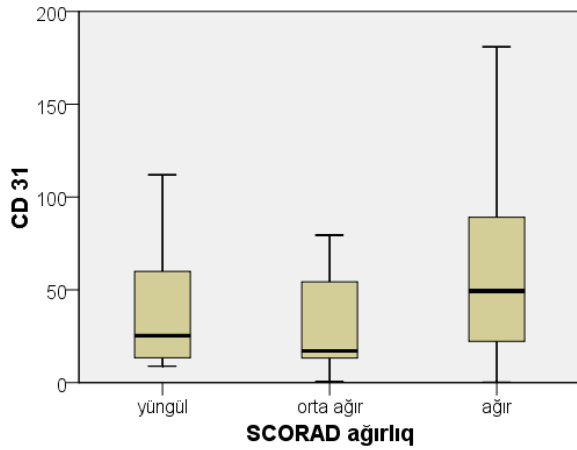
Vaxtından əvvəl doğulmanın çoxsaylı səbəblərindən biri də xronik iltihabi prosesdir. Leykositlərin transmiqrasiasına səbəb olan CD31 vaxtından əvvəl doğuşun potensial risk faktorudur. Əsas yarımqrup uşaqlarının qanında CD-3-in yüksək səviyyəsi belə bir qənaətə gətirir ki, hamiləliyin vaxtından əvvəl pozulmasına səbəb olan perinatal iltihabi proseslər eyni zamanda atopik dermatiti formalaşdırın risk amili kimi də qəbul oluna bilər.

Tədqiqatın gedişində immunoloji markerlərin vaxtında və vaxtından əvvəl doğulanlarda müqayisəsi xüsusi əhəmiyyət kəsb etmişdir. Aparılan variasiya analizinin nəticələrinə əsasən 2-ci qrupdan fərqli olaraq 1-ci qrupun əsas yarımqrupunda immunoloji markerlərin səviyyəsinin atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlməsi müşahidə edilmişdir (şəkil). CD31 göstəricisi AD-də yüngül dərəcəsində $39,6\pm 11,4$ pq/ml (8,86-112,0), orta ağır dərəcə

cəsində $29,2\pm 5,2$ pq/ml (0,49-79,47), ağır dərəcədə $68,4\pm 20,2$ pq/ml (0,23-181,00) təşkil etmişdir. Göründüyü kimi, atopik dermatitli xəstələrin qanında CD31-in sayı xəstəliyin yüngül və orta ağır dərəcəsində əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmədiyi halda, ağır dərəcədə yüksək olmuşdur ($p>0,05$).

H4R markerinin konsentrasiyası atopik dermatitin yüngül ($17,5\pm 5,7$ nq/ml və orta ağır $23,4\pm 2,1$ nq/ml dərəcələrində ağır dərəcəyə nisbətən 2 dəfə artaraq orta göstəricisi $53,9\pm 28,0$ nq/ml olmuşdur ($p>0,05$).

H4R və CD31 markerlərinə uyğunluq IgG1-in səviyyəsində müşahidə edilmişdir. Atopik dermatitin yüngül dərəcəsində IgG1-in qatılığı $51,4\pm 10,1$ (12,00-112,20) nq/ml, orta ağır dərəcədə isə $98,1\pm 16,5$ (0,00-642,64) nq/ml təşkil edir. IgG1-in konsentrasiyası atopik dermatit yüngül dərəcəsinə nisbətən ağır dərəcədə 2 dəfə artaraq $122,0\pm 30,8$ (3,40-642,64) nq/ml-ə qədər yüksəlmişdir. Yenidə doğulmuş uşaqların qanında IgG1 konsentrasiyasının atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq yüksəlməsi statistik əhəmiyyətli ($p_{ku}=0,046$) olmuşdur. Ağır dərəcəli atopik dermatiti olan uşaqlarda allergiyanın patogenetik markerinin (IgG1) arması bu qrup uşaqlarda antigenlərə qarşı immunoloji tolerantlığın pozulması ilə izah edilə bilər.



1-ci qrup

2-ci qrup

Şəkil. Atopik dermatitli uşaqlarda immunoloji markerlərin xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinə görə dəyişilməsi

Əsas yarımqrupa daxil olan vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda CD31-in sayı ($p_{ku}=0,414$), H4R ($p_{ku}=0,185$) və IgG1-in konsentrasiyası ($p_{ku}=0,508$) artmağa meyli olmuş lakin, xəstəliyin ağırlığına görə statistik etibarlı fərq müəyyən edilməmişdir.

Beləliklə, vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlardan fərqli olaraq vaxtında doğulmuş uşaqlarda atopik dermatitin proqnozlaşdırılmasında immunoloji markerlər böyük əhəmiyyət kəsb etmişdir. Vaxtından əvvəl doğulanlarda immun sistemin funksional yetkinsizliyi və

xəstəliklərə qarşı davamsızlığı ilə əlaqədar onlarda allergik xəstəliklərin realizasiyası qabarıq deyil, “silinmiş” şəkildə təzahür etmişdir. Vaxtında doğulan uşaqlarda immunoloji göstəricilərin öyrənilməsi zamanı immun cavabın hüceyrə və humoral göstəricilərindən CD31-nin artması ($p < 0,05$) atopik dermatitin formalaşmasının, IgG1 səviyyəsinin yüksəlməsi ($p < 0,05$) xəstəliyin ağırlıq dərəcəsinin proqnozlaşdırmaq üçün əhəmiyyətli hesab

edilə bilər. Vaxtında doğulan uşaqlarda erkən neonatal dövrdən T hüceyrə homeostazının reqlulyasiyasında iştirak edən CD31 reseptorunun artmasının atopik dermatitin formalaşmasında prediktor rolu təsdiqlənmişdir. IgG1-in konsentrasiyasının artması isə atopik dermatitin ağırlıq dərəcəsinə təsir edərək humoral immunoloji cavabda dəyişikliklərlə səciyyələnmişdir.

References

1. Qarayeva S.Z., Məmmədova A.Ə. Bətdaxili infeksiyaların neyrotrofik markerlərinin proqnostik əhəmiyyəti // *Azerbaijan Medical Journal*, - 2021. №1, - s. 55-60
2. Özdemir Ö. Yenidoğanın Akkız (Spesifik/Adaptif) Bağışıklık Sistemi // *Nobel Tıp Kitabevləri Tic. Şti. Yenidoğanın bağışıklık sistemi*, - 2015. 1256 (56), - s.724-742.
3. İlgen Ertam, Özlem Su, Sibel Alper, Hayriye Sarıcaoğlu, Ayşe Serap Karadağ, Evren Odyakmaz Demirsoy, Murat Borlu. Türkiye atopik dermatit tanısı ve tedavi kılavuzu. Uzlaşma Raporu. 2018 // *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*, - 2018. 52, - s. 6-23.
4. Kasperkiewicz M., Schmidt E., Ludwig R.J. [et al.] Targeting IgE Antibodies by Immunoabsorption in Atopic Dermatitis // *Frontiers in Immunology*, 2018; 9:254, - 5 p.
5. Bahari M.I.Y., Paramita D.A. Correlation between Personal Hygiene, Household Hygiene, and Atopic Dermatitis in Elementary School Children in Indonesia // *Majalah Kedokteran Bandung*, - 2020; 52(3), - p. 144-148.
6. Ehling S., Rossbach K., Dunston S.M. [et al.]. Allergic inflammation is augmented via histamine H4 receptor activation: The role of natural killer cells in vitro and in vivo // *Journal Dermatol. Science*, - 2016; 83, - p. 106–115.
7. Grosicki M, Kiec-Kononowicz K. Human eosinophils potential pharmacological model applied in human histamine H4 receptor research / M. // *Curr. Med. Chem.* – 2015; 22, - p. 2087–2099.
8. Labeeuw O., Levoine N., Billot X. [et al.] Synthesis and evaluation of a 2-benzothiazolylphenylmethyl ether class of histamine H4 receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016; 26, - p. 5263–5266.
9. Levoine N., Labeeuw O., Billot X. [et al.] Discovery of nanomolar ligands with novel scaffolds for the histamine H4 receptor by virtual screening // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017; 125, - p.565–572.
10. Mehta P. Miszta P., Rzedkiewicz P. [et al.] Enigmatic Histamine Receptor H4 for Potential Treatment of Multiple Inflammatory, Autoimmune, and Related Diseases // *Life (Basel)* 2020 Apr 24. Vol.10. Issue 4. Art. 50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344736/>
11. Mommert S., Ratz L., Stark H. [et al.] The histamine H4 receptor modulates the differentiation process of human monocyte-derived M1 macrophages and the release of CCL4/MIP-1β from fully differentiated M1 macrophages // *Inflamm Res.* - 2018 Jun;67(6), - p. 503-513.
12. Thurmond R.L. Venable J., Savall B. [et al.] Clinical Development of Histamine H4 Receptor Antagonists // *Handb Exp Pharmacol.* - 2017; - p. 301–320.
13. Lobner E., Traxlmayr M.W., Obinger C. [et al.]. The crystallizable fragment (Fc) of the immunoglobulin class G (IgG) is a very attractive scaffold for the design of novel therapeutics due to its quality of uniting all essential antibody functions // *Immunol Rev.* - 2016 Mar; 270(1), - p.113-131.

Гаджиева Н.Н.

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней-2 Азербайджанского медицинского университета, Баку

Резюме. Исследовательская работа посвящена изучению информативности и специфичности молекулярных факторов CD31, H4R и IgG1, считающихся важным структурным компонентами иммунологических механизмов, для патогенетического обоснования дисбаланса цитокинина, влияющего на баланс Th1/Th2 в качестве иммунного ответа при формировании аллергических заболеваний. В исследование было привлечено 528 новорождённых с гестационным возрастом 34-42 недели, разделенных на группы недоношенных и доношенных новорожденных. Каждая из двух групп, в свою очередь, была разделена на контрольную, сравнительную и основную подгруппы. Была подтверждена предикторная роль возрастания ($p<0,05$) до уровня $40,8\pm6,4$ pg/ml рецептора CD31, участвующего в регуляции гомеостаза Т клеток с раннего неонатального возраста новорождённых, при формировании atopического дерматита. Воздействуя на степень тяжести atopического дерматита при увеличении IgG1 до $122,0\pm30,8$ ng/ml были отмечены изменения в гуморальном иммунологическом ответе ($p<0,05$).

Hajiyeva N.N.

VALUE OF IMMUNOLOGICAL MARKERS IN THE PROGNOSIS OF DEVELOPMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

Department of Children Diseases-2, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The research work is devoted to the study of the informativeness and specificity of the molecular factors CD31, H4R and IgG1 that are considered important structural components of immunological mechanisms, for the pathogenetic substantiation of cytokinin imbalance, which affects the Th1/Th2 balance as an immune response in the formation of allergic diseases. For the purposes of the study, 528 newborns with gestational age 34-42 weeks were recruited and splitted into the premature and interm newborns groups. Each of these groups, in their turn, were divided into control, comparison and main subgroups. The predictive role of an increase ($p<0,05$) to a level of 40.8 ± 6.4 pg/ml of the CD31 receptor, which is involved in the regulation of T cell homeostasis from early neonatal age of newborns was confirmed in the formation of atopic dermatitis. Influence on the severity of atopic dermatitis with an increase in IgG1 to 122.0 ± 30.8 ng/ml, changes in the humoral immunological response were noted ($p<0,05$).

Müəlliflə əlaqə üçün:

Hacıyeva Nurəngiz Nizami qızı – tibb üzrə fəlsəfə doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrasının assistenti, Bakı, Azərbaycan

E-mail: nurangizhaciyeva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6413-4409

DOI: 10.34921/amj.2021.4.004

Həmidova A.V., Bağirova H.F.

**PREEKLAMPSİYAYA QARŞI PROFİLAKTİK TƏDBİRLƏRİN
FETOPLASENTAR KOMPLEKSİN VƏZİYYƏTİNƏ TƏSİRİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin II məmaliq və ginekologiya kafedrası, Bakı*

Məqalədə preeklampsiya əleyhinə profilaktik tədbirlərin fetoplasentar kompleksin vəziyyətinə təsirini öyrənmək məqsədilə aparılan tədqiqat haqqında məlumat verilmişdir.

Tədqiqata hestasiyanın ikinci (22-27 h.h.) və üçüncü (28 h.h.≤) trimestrlərində olan 145 hamilə qadın cəlb olunub. 1-ci qrupa (müqayisə qrupu) – hamiləlikləri preeklampsiya ilə ağırlaşan 80 hamilə qadın (profilaktik tədbirlər aparılmayan), 2-ci qrupa (əsas qrup) – preeklampsianın inkişafına görə risk qrupuna daxil olan 65 hamilə qadın (hestasiyanın 13-cü həftəsindən profilaktik tədbirlər aparılan) daxil edilib. Müayinə qruplarında hamilələrə “GE.Voluson E8 expert” cihazında ultrasəs və dopplerometriya müayinələri aparılmışdır. Alınmış verilənlər arasındakı fərqin statistik əhəmiyyətliyi Fişerin dəqiq testi (Fisher’s exact test) vasitəsilə müəyyən edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, əsas qrupda aparılan profilaktik tədbirlərin fonunda bir sıra ultrasəs (ciftin hipertrofiyası, xovarası sahələrin kistoz genişlənmələri, ciftin vaxtından qabaq yetişməsi, dölyanı mayenin həcmnin azalması, dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi) və dopplerometriya (uşaqlıq-cift-döl qan dövranının pozulması) göstəriciləri müqayisə qrupuna nisbətən statistik etibarlı azalmışdır. Beləliklə, hamiləliyin erkən müddətlərindən (cift formalaşana kimi) profilaktik tədbirlərin aparılması fetoplasentar kompleksin vəziyyətinə müsbət təsir edərək, nəticədə hestasion və perinatal nəticələri yaxşılaşdırmağa imkan verib.

Açar sözlər: preeklampsiya, L-arginin, ultrasəs müayinəsi, dopplerometriya

Ключевые слова: преэклампсия, L-аргинин, ультразвуковое исследование, доплерометрия

Key words: preeclampsia, L-arginin, ultrasound study, dopplerometria

Müasir dövrdə preeklampsiya ana ölümü strukturunda 3-cü yeri tutan təhlükəli hamiləlik ağırlaşmalarından olaraq qalmaqdadır [1, 2]. Preeklampsiya – hamiləliyin 20-ci həftəsindən sonra yaranır, arterial hipertenziya və proteinuriya ilə xarakterizə edilir [3]. Preeklampsiya zamanı perinatal xəstələnmə 56-60%, perinatal ölüm isə populyasiyadan 3-4 dəfə çox olub 18-30% tezliklə rast gəlinir [1]. Preeklampsiya məmaliq ağırlaşmalarının (vaxtından qabaq doğuşlar, məmaliq qanaxmaları, fetoplasentar çatışmazlıq, dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi, dölün antenatal ölümü) yaranma riskini artırır [4, 5]. Dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi ilə doğulan uşaqlarda fiziki, zehni və cinsi inkişafın pozulmalarının yüksək tezliyi müşahidə edilir [6].

Son illərin ədəbiyyat məlumatlarına görə, preeklampsianın inkişafı hestasiyanın erkən müddətlərində ciftin formalaşma prosesinin

pozulması ilə əlaqədar hesab edilir [7, 8]. Bir sıra amillər trofoblastın xovlarının natamam invaziyasına, endotelial disfunksiyanın inkişafına, uşaqlıq-cift-döl qan dövranının pozulmasına və ciftin işemiyasına gətirib çıxarır [8]. Hazırda preeklampsianın mümkün prediktorları qismində klinik-anamnestik məlumatlarla yanaşı, ultrasonoqrafik və dopplerometrik meyarlar, biokimyəvi testlər qiymətləndirilir [2].

Müasir məmaliqda uşaqlıq-cift-döl qan dövranının dopplerometriya müayinəsi fetoplasentar kompleksin vəziyyətinin qiymətləndirilməsinin ayrılmaz hissəsidir. Uşaqlıq-cift-döl funksional sistemindəki proseslər hamiləliyin normal gedişatını, dölün inkişafını təmin edən aparıcı amillərdəndir [5]. Beləliklə, uşaqlıq-cift-döl kompleksinin göstəricilərinin öyrənilməsi müasir dövrdə aktual hesab olunur.

Tədqiqat preeklampsiyaya qarşı profilaktik

tədbirlərinin fetoplasentar kompleksin vəziyyətinə təsirinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata hestasiya dövrünün ikinci (22-27 h.h.) və üçüncü (28 h.h.≤) trimestrlərində olan 145 hamilə qadın cəlb edilib. 1-ci qrupa (müqayisə qrupu) – hamiləlikləri preeklampsiya ilə ağırlaşan 80 hamilə qadın (profilaktik tədbirlər aparılmayan), 2-ci qrupa (əsas qrup) – preeklampsianın inkişafına görə risk qrupuna daxil olan 65 hamilə qadın (hestasiyanın 13-cü həftəsindən profilaktik tədbirlər aparılan) daxil edilib. Preeklampsiya diaqnozu hamiləlik zamanı hipertenziiv vəziyyətlər üzrə klinik protokola əsasən qoyulmuşdur [3].

Birinci hamiləlik, 35 yaşdan yuxarı ilk hamiləlik, əvvəlki hamiləliyi preeklampsiya ilə ağırlaşan qadınlar, doğuşlararası intervalın 2 ildən az və 10 ildən çox olması, ailə anamnezində preeklampsiya halları, ekstragenital xəstəliklərin (ürək-damar sisteminin xəstəlikləri, böyrək xəstəlikləri, şəkərli diabet, antifosfolipid sindrom, piylənmə) olması preeklampsianın inkişafına görə risk amillərinə aid edilmişdir.

Əsas qrupa aid hamilələrə profilaktik məqsədlə hestasiyanın 13-32 həftələrində aspirin 75-150 mq gündəlik dozada təyin olunub. Endotelial disfunksiyanın patogenetik korreksiyası məqsədilə L-arqinin preparatı olan Tivortin (L-arqinin 4,2 q-100 ml) 100 ml/sut damcı ilə vena daxilinə 10 gün ərzində, sonra 1 ay ərzində Tivortin-aspartat 10 ml gündə 3 dəfə daxilə qəbulu təyin edilib. Qida rasionunda aşağı dozada kalsium qəbul edən hamilələrə Ca preparatı 1,0 q/gün təyin edilib.

Ultrəsə müayinəsi transabdominal konveks başlıqla təchiz olunmuş "GE.Voluson E8 expert" cihazında aparılıb. Ciftin qalınlığı, strukturu və yetişkənlik dərəcəsi, dölyanı mayenin miqdarı (amniotik indeks), dölün biometrik parametrləri müəyyən edilib. Ciftin yetişkənlik dərəcəsi Granum P. və həmmüəll. [9] şkalası ilə 4 yetişkənlik mərhələsinə uyğun olaraq qiymətləndirilib.

Uşaqlıq-cift-döl sistemindəki hemodinamikanın dopplerometriya müayinəsi zamanı hər iki uşaqlıq və göbək ciyəsi arteriyalarında qan dövrənı sürət əyrilərinin keyfiyyət analizi aparılmışdır. Hər damar üçün sistolik-diastolik nisbət (S/D), rezistentlik indeksi (Rİ) və pulsasiya indeksi (Pİ) müəyyən edilmişdir. Uşaqlıq-cift-döl sistemindəki hemodinamik pozulmalar Strijakov A.N. və həmmüəll. [10] təklif etdiyi təsnifata uyğun olaraq qiymətləndirilmişdir.

Verilənlərin statistik işlənməsi fərdi kompyuterdə Microsoft Office Excel cədvəl prosessoru və <https://www.socscistatistics.com/> – online statistik kalkulyatoru vasitəsilə yerinə yetirilmişdir. Tədqiqatın məqsədinə əsasən, alınmış verilənlərdə əla-

mətlərin rast gəlməsi tezliyini xarakterizə etmək üçün onların mütləq sayı, %-lə payı və standart xətası hesablanmışdır. Qruplar üzrə tezliklər arasındakı fərqin statistik əhəmiyyətliyi Fişerin dəqiq metodu (Fisher's exact test) vasitəsilə müəyyən edilmişdir. Göstəricilər arasındakı fərq $p < 0,05$ olduqda statistik dürüst hesab edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. İkinci trimestrdə 1-ci qrupda ciftin xüsusiyyətlərinin təhlili zamanı, ciftin qalınlığı normal hədudlarda 20,0%, normadan qalın olması 63,8%, normadan nazik olması 16,3%, xovarası sahələrin kistoz genişlənmələri 58,8% tezliklə aşkar edilmişdir. Dölyanı mayenin miqdarı (Aİ) norma daxilində 72,5%, normadan çox 3,8%, normadan az 20%, normadan kəskin az (oligohidroamnion, Aİ<5 pros.) – 3,8% tezliklə qeydə alınmışdır (cədvəl 1).

Aparılan profilaktik tədbirlərin fonunda 2-ci qrupda ciftin qalınlığının normal hədudlarda olduğu xəstələrin sayı (78,5%) müqayisə qrupundakına nisbətən 3,9 dəfə çox olub; normadan qalın (16,9%) – 3,7 dəfə az, normadan nazik (4,6%) – 3,5 dəfə az rast gəlinmişdir. Ciftin strukturuna gəldikdə isə, xovarası sahələrin kistoz genişlənmələri əsas qrupda (13,8%, $p < 0,001$) müqayisə qrupundakından 4,2 dəfə az qeydə alınmışdır. Əsas qrupda dölyanı mayenin həcmi 92,3% tezliklə norma daxilində olub, normadan az olması isə (4,6%) müqayisə qrupundan 4,3 dəfə az rast gəlinmişdir. Qruplar arasında dölyanı mayenin normadan çox olması tezlikləri statistik cəhətdən fərqlənməmişdir ($p > 0,05$).

Müqayisə qrupunda II trimestrdə 10 qadında hamiləlik preeklampsiya səbəbi ilə başa çatdığına görə III trimestrdə 70 hamilə müayinə edilmişdir (cədvəl 2).

2-ci cədvəldən görüldüyü kimi, III trimestrdə əsas qrupda profilaktik tədbirlər aparılmayan qrupla müqayisədə ciftin qalınlığının normal hədudları (qadınların 81,5%-də – 4,4 dəfə çox olub; normadan qalın (13,8%) – 4,6 dəfə az, normadan nazik (4,6%) – 3,7 dəfə az rast gəlinmişdir. Ciftin vaxtından qabaq yetişməsi (yetişkənlik dərəcəsinə görə) əsas qrupda müqayisə qrupundan 4,2 dəfə az qeydə alınmışdır ($p < 0,001$); müvafiq olaraq 12,3% və 51,4%. Əsas qrupda dölyanı mayenin həcmi 84,6% tezliklə norma daxilində olub, normadan az olmasına isə (9,2%) müqayisə qrupundakından 2,6 dəfə az rast gəlin-

Cədvəl 1. II trimestrdə ciftin və dölyanı mayenin xüsusiyyətləri

Göstəricilər	1-ci qrup (müqayisə qrupu) n=80		2-ci qrup (əsas qrup) n=65		p
	mütləq say	%	mütləq say	%	
Ciftin qalınlığı:					
- norma	16	20,0±4,47	51	78,5±5,10	<0,001
- normadan qalın	51	63,8±5,37	11	16,9±4,65	<0,001
- normadan nazik	13	16,3±4,12	3	4,6±2,60	<0,05
Ciftin strukturu:					
- xovarası sahələrin kistoz genişlənmələri	47	58,8±5,50	9	13,8±4,28	<0,001
Dölyanı maye:					
- norma	58	72,5±4,99	60	92,3±3,31	<0,01
- normadan çox	3	3,8±2,12	2	3,1±2,14	>0,05
- normadan az	16	20,0±4,47	3	4,6±2,60	<0,01
- normadan kəskin az	3	3,8±2,12	-	-	-

Qeyd: p – müqayisə qrupu və əsas qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı

Cədvəl 2. III trimestrdə ciftin və dölyanı mayenin xüsusiyyətləri

Göstəricilər	1-ci qrup (müqayisə qrupu) n=70		2-ci qrup (əsas qrup) n=65		p
	mütləq say	%	mütləq say	%	
Ciftin qalınlığı:					
- norma	13	18,6±4,65	53	81,5±4,81	<0,001
- normadan qalın	45	64,3±5,73	9	13,8±4,28	<0,001
- normadan nazik	12	17,1±4,50	3	4,6±2,60	<0,05
Ciftin vaxtından qabaq yetişməsi	36	51,4±5,97	8	12,3±4,07	<0,001
Dölyanı maye:					
- norma	37	52,9±5,97	55	84,6±4,48	<0,001
- normadan çox	5	7,1±3,08	4	6,2±2,98	>0,05
- normadan az	17	24,3±5,13	6	9,2±3,59	<0,05
- normadan kəskin az	11	15,7±4,35	-	-	-

Qeyd: p – müqayisə qrupu və əsas qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı

mişdir. Dölyanı mayenin normadan kəskin az olması yalnız 1-ci qrupda – 11 (15,7%) halda qeydə alınmışdır. Qruplar arasında dölyanı mayenin normadan çox olması tezlikləri statistik cəhətdən fərqlənməmişdir ($p>0,05$).

Dölün biometrik parametrləri – başın biparietal diametri, başın çevrəsi, qarın çevrəsi, bud sümüyünün uzunluğu və onların hestasiya müddətinə uyğunluğu qiymətləndirilmişdir. Dölün biometrik parametrlərinin qiymətləndi-

rilməsi onun bətn daxili inkişaf ləngiməsini və güman edilən çəkisini müəyyən etməyə imkan vermişdir.

Müqayisə qrupunda ($n=80$) dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi – 27 (33,8%) halda, əsas qrupda ($n=65$) isə – 5 (7,7%) halda rast gəlinmişdir. Aparılan profilaktik tədbirlərin fonunda əsas qrupda dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsinin rastgəlmə tezliyinin müqayisə qrupuna nisbətən 4,4 dəfə azalması müşahidə

Cədvəl 3. II trimestrdə uşaqlıq-cift-döl qan dövranının xüsusiyyətləri

Göstəricilər	1-ci qrup (müqayisə qrupu) n=80		2-ci qrup (əsas qrup) n=65		p
	mütləq say	%	mütləq say	%	
Uşaqlıq arteriyaları					
Qan dövranının zəifləməsi					
- birtərəfli	62	77,5±4,67	12	18,5±4,81	<0,001
- ikitərəfli	18	22,5±4,67	6	9,2±3,59	<0,05
Dikrotik oyma					
- birtərəfli	45	56,3±5,55	8	12,3±4,07	<0,001
- ikitərəfli	13	16,3±4,12	3	4,6±2,60	<0,05
Göbək ciyəsi arteriyası					
Kompensasiya olunmuş azalma	19	23,8±4,76	2	3,1±2,14	<0,001
Kritik azalma	2	2,5±1,75	-	-	-

Qeyd: p – müqayisə qrupu və əsas qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı

edilmişdir ($p<0,001$).

İkinci trimestrdə uşaqlıq-cift qan dövranının qiymətləndirilməsi zamanı, müqayisə qrupunda uşaqlıq arteriyalarında qan dövranının birtərəfli zəifləməsinə müayinə edilənlərin 77,5%-də, ikitərəfli zəifləməsinə – 22,5%-də, birtərəfli dikrotik oyma – 56,3%-də, ikitərəfli dikrotik oyma – 16,3%-də tezliklə aşkar olunmuşdur. Cift-döl qan dövranının təhlili zamanı, müqayisə qrupunda göbək ciyəsi arteriyasında qan dövranının kompensasiya olunmuş azalması 23,8%, kritik azalması isə 2,5% halda rast gəlinmişdir (cədvəl 3).

Göründüyü kimi, profilaktik tədbirlər aparılan qrupda 1-ci qrupla müqayisədə yuxarıda

qeyd olunan göstəricilərin azalması müşahidə olunmuşdur: uşaqlıq arteriyalarında qan dövranının birtərəfli zəifləməsi – 18,5% ($p<0,001$), ikitərəfli zəifləməsi – 9,2% ($p<0,05$), birtərəfli dikrotik oyma – 12,3% ($p<0,001$), ikitərəfli dikrotik oyma – 4,6% ($p<0,05$), göbək ciyəsi arteriyasında qan dövranının kompensasiya olunmuş azalması – 3,1% ($p<0,001$).

III trimestrdə əsas qrupda profilaktik tədbirlər aparılmayan qrupla müqayisədə uşaqlıq-cift-döl qan dövranının dürüst yaxşılaşması müşahidə edilmişdir: uşaqlıq arteriyalarında qan dövranının birtərəfli zəifləməsi – 13,8% ($p<0,001$), ikitərəfli zəifləməsi – 7,7%

Cədvəl 4. III trimestrdə uşaqlıq-cift-döl qan dövranının xüsusiyyətləri

Göstəricilər	1-ci qrup (müqayisə qrupu) n=70		2-ci qrup (əsas qrup) n=65		p
	mütləq say	%	mütləq say	%	
Uşaqlıq arteriyaları					
Qan dövrəninin zəifləməsi					
- birtərəfli	56	80,0±4,78	9	13,8±4,28	<0,001
- ikitərəfli	14	20,0±4,78	5	7,7±3,31	<0,05
Dikrotik oyma					
- birtərəfli	39	55,7±5,94	6	9,2±3,59	<0,001
- ikitərəfli	12	17,1±4,50	3	4,6±2,60	<0,05
Göbək ciyəsi arteriyası					
Kompensasiya olunmuş azalma	51	72,9±5,32	11	16,9±4,65	<0,001
Kritik azalma	8	11,4±3,80	-	-	-

Qeyd: p – müqayisə qrupu və əsas qrup göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı

($p<0,05$), birtərəfli dikrotik oyma – 9,2% ($p<0,001$), ikitərəfli dikrotik oyma – 4,6% ($p<0,05$), göbək ciyəsi arteriyasında qan dövrünün kompensasiya olunmuş azalması – 16,9% ($p<0,001$). Göbək ciyəsi arteriyasında qan dövrünün kritik azalması isə yalnız müqayisə qrupunda – 8 (11,4%) hamilədə müşahidə edilmişdir (cədvəl 4).

Müəyyən edilmişdir ki, preeklampsiya ilə ağırlaşan hamiləlik zamanı ilk növbədə uşaqlıq-cift qan dövrü (100% hallarda), daha sonra cift-döl qan dövrü pozulur.

Aparılan profilaktik tədbirlərin klinik effektivliyi hestasion və perinatal ağırlaşmaların rastgəlmə tezlikləri ilə qiymətləndirilmişdir: əsas qrupda müqayisə qrupuna nisbətən preeklampsianın 4,6 dəfə ($p<0,001$), dölün

bətdaxili inkişaf ləngiməsinin 4,4 dəfə ($p<0,001$), vaxtından qabaq doğuşların 4,2 dəfə ($p<0,001$) azalması qeydə alınmışdır.

Göründüyü kimi, əsas qrupda aparılan profilaktik tədbirlər fonunda bir sıra ultrasəs (ciftin hipertrofiyası, xovarası sahələrin kistoz genişlənmələri, ciftin vaxtından qabaq yetişməsi, dölyanı mayenin həcmnin azalması, dölün bətdaxili inkişaf ləngiməsi) və dopplerometriya (uşaqlıq-cift-döl qan dövrünün pozulması) göstəriciləri müqayisə qrupuna nisbətən azalması müşahidə edilmişdir. Beləliklə, hamiləliyin erkən müddətlərindən (cift formalaşana kimi) profilaktik tədbirlərin aparılması fetoplasentar kompleksin vəziyyətinə müsbət təsir edərək, nəticədə hestasion və perinatal nəticələri yaxşılaşdırmağa imkan verib.

References

1. Baranovskaya E.I. Preeclampsia v sovremennikh usloviyakh [Preeclampsia in modern conditions] // Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and gynecology],- 2018. -№ 11. - P. 5-9.
2. O'Gorman N., Nicolaidis K.H., Poon L.C. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. Womens Health (London).-2016.-V.-12.-№ 2.-P. 199-207.
3. Hamiləlik zamanı hipertenziv vəziyyətlər üzrə clinic protocol [Clinical protocol for hypertensive conditions during pregnancy] // Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi [Ministry of Health of the Azerbaijan Republic], - Baku, 2009. -28 p.
4. Shachbazova N. A. Sovremenniy metod prophylactici gipertenzivnikh rasstroystv pri beremennosti [Modern methods of prophylaxis of hypertensive disorders during pregnancy] // Saghlamlig jurnali [The Health Journal],-2017.-№2.-P.192-195.
5. Syundyukova E.G. Clinico-morfologicheskaya kharakteristika fetoplasentarnogo kompleksa pri preeclamsii [Clinical and morphological characteristics fetoplasental complex with preeclampsia] // Sovremenniy problem nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education],-2016.-№3.-P. 17-20.
6. Maysuradze L.V., Tsallagova L.V., Sagkayeva S. V., Mekhtiyev T.V. Noviy podkhod k prophylaktike platsentarnoy nedostatochnosti pri beremennosti visokoqo riska [New approach to preventing placental insufficiency during high-risk pregnancy] // Azerbaijan Tibb Jurnali [Azerbaijan Medical Journal],- 2021.- №1.- P.111-116.
7. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines // Clin J Am Soc Nephrol.-2016.-V.-11.-№ 6.-P.1102-1113.
8. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström A.K, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study // Placenta.-2014.- V.35.-P.202-206.
9. Grannum P.A., Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity // American Journal of Obstetrics and Gynecology.-1979.-V.133.-№8.- P.915-922.
10. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V. Ultrazvukovaya diaqnostika v akusherskoy praktike [Ultrasonic diagnostics in obstetric practice] // Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine],-1990.-239 p.

Гамидова А.В., Багирова Х.Ф.

ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СОСТОЯНИЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Кафедра акушерства и гинекологии-2 Азербайджанского медицинского университета, Баку

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения влияния профилактических мероприятий преэклампсии на состояние фетоплацентарного комплекса.

Исследование было проведено у 145 беременных женщин во втором (22-27 н.б.) и в третьем (28 н.б.≤) триместрах гестации. 1-ю группу (группа сравнения) составили – 80 женщин, течение беременности которых осложнилось преэклампсией (не получившие профилактические мероприятия); 2-ю группу (основная группа) – 65 беременных с риском развития преэклампсии (получившие профилактические мероприятия с 13-й недели гестации). В обследованных группах беременным проводились ультразвуковые и доплерометрические исследования на аппарате “GE.Voluson E8 expert”. Статистическую значимость разницы между полученными данными определяли точным методом Фишера (Fisher’s exact test).

Исследование показало, что в основной группе на фоне проведенных профилактических мероприятий отмечалось достоверное снижение ряда ультразвуковых (гипертрофия плаценты, кистозные расширения межворсинчатого пространства, преждевременное созревание плаценты, уменьшение количества околоплодных вод, задержка внутриутробного развития плода) и доплерометрических (нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока) показателей относительно группы сравнения. Таким образом, проведение профилактических мероприятий с ранних сроков беременности (до формирования плаценты) положительно повлияло на состояние фетоплацентарного комплекса, что в конечном итоге позволило улучшить гестационные и перинатальные исходы.

Hamidova A.V., Bagirova H.F.

INFLUENCE OF PREVENTIVE MEASURES OF PREECLAMPSIA ON STATE OF THE FETOPLACENTAL COMPLEX

II Department of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article presents the results of a research conducted to study the influence of preventive measures of preeclampsia on the state of the fetoplacental complex.

The study involved 145 pregnant women in the second (22-27 p.w.) and in the third (28 p.w.≤) trimesters of gestation. The 1st group (comparison group) consisted of 80 women whose pregnancy was complicated by preeclampsia (who did not receive preventive measures); the 2nd group (the main group) consisted of 65 pregnant women with a risk of developing preeclampsia (who received preventive measures from the 13th week of gestation). In the examined groups, pregnant women underwent ultrasound and doppler studies using the “GE.Voluson E8 expert” apparatus. The statistical significance of the difference between the obtained data was determined by the Fisher's exact test.

The study showed that in the main group, against the background of preventive measures taken, there was a significant decrease in the number of ultrasonic (placental hypertrophy, cystic enlargement of the intervillous space, premature maturation of the placenta, a decrease in the amount of amniotic fluid, intrauterine fetal growth retardation) and dopplerometric (utero-placental-fetal blood flow disorders) indicators relative to the comparison group. Thus, the implementation of preventive measures from the early stages of pregnancy (before the formation of the placenta) had a positive effect on the state of the fetoplacental complex, which ultimately made it possible to improve gestational and perinatal outcomes.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Həmidova Aynurə Vəqif qızı – Azərbaycan Tibb Universitetinin II məmurluq və ginekologiya kafedrasının dissertantı, Bakı, Azərbaycan

E-mail: hamidova-5@mail.ru

**OSTEOPOROZ VƏ SINIQLARIN BƏRPASI DÖVRÜNDƏ QAN SERUMUNDA
İNSAN QIĞIRDAQ QLIKOPROTEİNİ SƏVİYYƏSİNİN DƏYİŞMƏLƏRİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrası, Bakı*

Məqalədə osteoporoz və sınıqların bərpa dövründə serumda insan qığırdaq qlikoproteini (YKL-40 zülalı) səviyyəsinin dinamik dəyişikliklərini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqat işinin materialını yaşı 38-83 arası olan 68 nəfərin müayinələrinin nəticələri təşkil edir. I qrupa (kontrol qrupu) 14 nəfər praktik sağlam şəxs, II qrupa 14 nəfər osteoporozlu xəstə, III qrupa 15 nəfər qeyri-osteoporotik sümük sınıqları olan xəstə, IV qrupa 25 nəfər osteoporotik sınıqları olan xəstə daxil edilmişdir. Bütün qruplarda ilk 1 ay ərzində 3 dəfə qan serumunda immunoferment üsulla YKL-40 (insan qığırdaq qlikoproteini) analizi aparılıb. Nəticəyə görə, bərpa dövrünün ilk ayında YKL-40-ın dinamikasında II və IV qruplar üzrə əhəmiyyətli fərq müşahidə edilməyib ($p > 0,05$). II qrup üzrə xəstələrin 64%-də, IV qrup üzrə isə xəstələrin yalnız 60%-də YKL-40 səviyyəsinin artımı müşahidə edilib. III qrupda xəstələrin 94%-də YKL-40-ın səviyyəsində statistik əhəmiyyətli azalma baş vermişdir ($p < 0,05$).

Beləliklə, xəstələrdə YKL-40-ın dinamikasının hansı istiqamətdə (artım və ya azalma) dəyişdiyini izləməklə, regenerasiya zamanı sümük toxumasında metabolik proseslərin səviyyəsi haqqında məlumat almaq olar. Lakin tam bərpa dövründə YKL-40-ın diaqnostik marker kimi tətbiqi üçün daha geniş və uzunmüddətli tədqiqat işlərinə zərurət yaranır.

Açar sözlər: osteoporoz, osteoporotik sınıqlar, insan qığırdaq qlikoproteini

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, хрящевой гликопротеин человека

Key words: osteoporsis, osteoporotic fractures, human cartilage glycoprotein

Osteoporoz istinad-hərəkət sistemi xəstəliklərinə aid olsa da, dismetabolik xarakter daşıyır. Çünki sümük dəyişikliklərinin səbəbi mineral mübadilənin pozulması, osteoblastların və osteoklastların fəaliyyətindəki disbalansdır. Sümük toxumasının mineral sıxlığının progressiv azalması revmatoid artrit xəstələrində osteoporotik sınıqlar yaradaraq tibbi və sosial problemlərə gətirib çıxarır [1]. Osteoporoz xəstəliyi olan şəxslərdə sümüklərin kövrəkləşməsi nəticəsində osteoporotik sınıqların, xüsusilə də bud sümüyünün boynunun sınıqlarının sağalma dövrü uzun müddət davam edir və osteoporozun əlilliklə nəticələnən ən ağır fəsadıdır. Bu sınığın müalicəsi bərpa prosesinin mürəkkəbliyinə görə müasir travmatologiyanın mühüm problemlərindən biridir [2]. Osteoporotik sınıqların sağalma dövrünə nəzarət etmək və sürətini müəyyənləşdirmək üçün diaqnostik markerlərin təyini-nə ehtiyac vardır [3]. İndiyə qədər sümüklərin

iltihabi proseslərində araşdırılan insan qığırdaq qlikoproteini və ya YKL-40 [4] sümük toxumasında metabolik proseslərin səviyyəsini əks etdirməklə düzgün müalicə sxemi tərtib etməyə imkan yarada bilər.

Zülalın adı onun molekul kütləsi (40kDa) və 3 N-terminal aminurşunun adı ilə yəni, tirozin (Y), lizin (K) və leysin (L) ilə əlaqəlidir [4, 5]. YKL-40 aminurşu ardıcılığına görə xitinaza protein ailəsinə bənzəyən, lakin xitinaza aktivliyi olmayan qlikoproteindir. Tərkibində 383 aminurşu olan YKL-40 tək polipeptid zəncirindən ibarətdir. Proteinin tam aminurşu ardıcılığı haqqında məlumat 1993-cü ildə nəşr olunub [5]. Proteinin kristal quruluşu haqqında məlumat isə 2003-cü ildən məlumdur [6].

YKL-40 ilk dəfə olaraq süd verməyən dövrə qaramalın süd vəzilərindən toplanılan hüceyrə şirəsindən və məməlilərdə osteosarkoma şişi ekstraktından alınmışdır [7, 8]. Da-

ha sonralar isə YKL-40 makrofaqlarda, neytrorfillərdə, xondrositlərdə, ulduzşəkilli hepatositlərdə, endotelial hüceyrələrdə, damarların saya əzələ və xərçəng hüceyrələrində aşkar edilmişdir [10]. YKL-40 səviyyəsinin analizindən xərçəngin, iltihabi proseslərin və yüksək toxuma remodelləşməsinin proqnozunda istifadə edilir [9].

Tədqiqat işi osteoporoz və osteoporotik sınıqlar zamanı sümük və qığırdaq toxumasında baş verən metabolik və regenerasion proseslər zamanı qan serumunda proqnostik əhəmiyyətli, daha həssas və müasir diaqnostik biomarker olan YKL-40 səviyyəsinin tədqiqi məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata 2018-2019-cu illərdə Azərbaycan Respublikası Elmi-Tədqiqat Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunun Travmatologiya şöbəsinə müraciət edən 38-83 yaşlı 68 nəfər daxil edilmişdir. Bütün xəstələr ilkin olaraq məlumatlandırılmış, etik razılıq əsasında xəstələrdən qan nümunəsi alınmışdır. Əsas qruplara daxiləlmə meyarları nəzərə alınmaqla, yəni anamnezində osteoporoz diaqnozu olan, tez-tez rast gəlinən osteoporotik sınıqları olan, osteoporoza xas əlamətləri və şikayətləri olan xəstələr seçilmişdir. Osteoporoz diaqnozu qoyulmayan 14 nəfər isə kontrol qrupuna daxil edilmişdir. Beləliklə, qan nümunəsi alınmış 68 nəfər 4 qrup üzrə bölünüb: I qrup (kontrol qrup) 14 nəfər, II qrup (osteoporozu olan xəstələr) – 14 nəfər, III qrup (qeyri-osteoporotik sınıqlarla müraciət edən xəstələr) – 15 nəfər, IV qrup (osteoporotik sınıqları olan xəstələr) – 25 nəfərdən ibarətdir.

Tədqiqata daxil olan xəstələr 60 yaşa qədər, 60-69 yaş, 70 yaşdan böyük olmaqla 3 qrupa ayrılmışdır.

Bütün xəstələrdə osteoporoz diaqnozu densitometriya metodu və rentgen vasitəsilə təyin edilmişdir. Dinamikanı izləmək üçün kontrol qrupu istisna olmaqla, hər xəstədən 3 mərhələdə qan nümunəsi götürülmüşdür: ilk müraciət edən zaman, müalicəyə başladıqdan 10 gün sonra və 1 ay sonra. Serumda YKL-40-ın təyini "Mindray MR-96A" immunoferment analizatorunda "Boster" firmasının reaktiv dəstindən istifadə edilməklə immunoferment (Elisa) üsulu ilə aparılmışdır.

Tədqiqat qruplarında rəqəm göstəricilərinin müqayisəsi despersiyon testləri: ANOVA test, Fişer meyarı (F) və Kruskal-Wallis (H), göstəricilərin dəyişməsinin statistik dürlütlüyü Wilcoxon testi (W) ilə, göstəricilər arasında fərqi statistik əhəmiyyətliliyi Pirsonun – χ^2 meyarından istifadə etməklə SPSS 26 statistika paketində aparılmışdır. Göstəricilər arasında fərqi əhəmiyyətlik səviyyəsi

yəni ən azı $p < 0,05$ olduqda statistik əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. YKL-40-ın minimum və maksimum səviyyələri, həmçinin hər qrup üzrə I mərhələdə (ilk dəfə götürülmüş) qan serumundakı səviyyəsi ilə II mərhələ (10-cu gün götürülmüş) və III mərhələdəki (1 ay sonra götürülmüş) göstəricilərin müqayisəsi cədvəldə verilmişdir. Belə ki, osteoporozlu xəstələr olan qrupda YKL-40-ın ilkin və 10 gün sonrakı səviyyəsinin müqayisəsinə əsasən 14 xəstədən 9-da artım, 5-də azalma ($p > 0,05$), ilkin və 1 ay sonra qatılığına müqayisəsinə əsasən 14 xəstədən 9-da artım, 5-də isə azalma müşahidə edilmişdir ($p > 0,05$).

Osteoporotik sınıqları olan xəstələr qrupunda YKL-40-ın səviyyəsinin ilkin və 10 gün sonrakı müqayisəsinə baxsaq, 25 xəstədən 15 nəfərdə azalma, 10 nəfərdə isə artım, ilkin və 1 ay sonrakı qatılığı arasındakı müqayisədə 25 xəstədən 15 nəfərdə azalma, 10 nəfərdə artım olmuşdur ($p > 0,05$).

Qeyri-osteoporotik sınıqları olan xəstələr qrupunda YKL-40-ın dəyişməsinə nəzər salsaq, 1-ci və 10-cu gün səviyyələri arasındakı fərq statistik baxımdan etibarlı olmuşdur. Daha dəqiq desək, 15 xəstədə azalma müşahidə edilib. İlkin və 1 ay sonrakı serumda YKL-40-ın səviyyəsinin müqayisəsi göstərdi ki, 14 xəstədə azalma, yalnız 1 xəstədə artım müşahidə edilib ($p < 0,05$).

Nəticələrə əsasən, qan serumunda YKL-40-ın qruplar üzrə dəyişməsinə nəzər salsaq, qeyri-osteoporotik sınıqları olan xəstələrdə bərpa dövrünün ilk ayı ərzində statistik etibarlı azalma müşahidə edilib ($p < 0,05$). Bu qrup xəstələrin 94%-də YKL-40-ın səviyyəsinin azalması müəyyən edilib. Osteoporozlu xəstələrdə əksinə, YKL-40 səviyyəsində artım müşahidə edilmişdir. Anamnezə əsasən məlum olmuşdur ki, osteoporozu olan xəstələrin əksəriyyəti heç bir müalicə almır. Ehtimal olunur ki, qan serumunda YKL-40-ın qatılığı osteoporozlu xəstələrdə yaş artdıqca artır [7]. Osteoporotik sınıqları olan xəstələrin 60%-də YKL-40 səviyyəsinin azalması müşahidə edilmişdir. YKL-40 indiyə qədər osteoartritik, revmatoid artritik və sümüyün digər iltihabi xəstəlikləri olan xəstələrdə araşdırılmışdır [4, 5]. Məlum olmuşdur ki, qığırdağın səthi və orta təbəqələrindəki xondrositlərdə lokalizasi-

Cədvəl. Qruplar üzrə qığırdaq qlikoproteini (YKL-40) səviyyəsinin dəyişmələri (pg/ml-lə)

Tədqiqatın mərhələləri	Qruplar	n	M ± m	Min	Max	p _w	p _H
I mərhələ	I	14	1601,7±200,4	354,91	2915,00	>0,05	
	II	14	793,8±104,2	261,20	1601,00	>0,05	
	III	15	1822,6±259,9	235,50	3599,20	>0,05	
	IV	25	2086,6±182,5	847,63	3490,50	>0,05	
II mərhələ	I	14	1601,7±200,4	354,91	2915,00	>0,05	0,002
	II	14	997,4±212,4	271,00	3148,20	>0,05	
	III	15	1580,6±221,4	230,77	2824,40	<0,001	
	IV	25	2072,0±138,2	739,85	3452,20	>0,05	
III mərhələ	I	14	1601,7±200,4	354,91	2915,00	>0,05	0,003
	II	14	996,9±221,7	254,30	3260,00	>0,05	
	III	15	1398,2±215,0	140,10	2832,40	<0,001	
	IV	25	1928,5±131,0	649,30	3341,40	>0,05	

Qeyd: I qrup – kontrol qrup, II qrup osteoporozlu xəstələr, III qrup qeyri-osteoporotik sınıqları olan xəstələr, IV qrup osteoporotik sınıqları olan xəstələr qrupu. Fərqi statistik etibarlılıq göstəriciləri: p_w – mərhələlərin müqayisəsi zamanı hər qrupda fərqi statistik etibarlılığı (Wilcoxon testi), p_H – mərhələlərin müqayisəsi zamanı fərqi statistik etibarlılığı (Kruskal-Wallis testi)

ya olunub və iltihab markeri kimi əhəmiyyətli-
lidir. Ədəbiyyatlarda sümük sınıqlarında
YKL-40 proteininin səviyyəsi haqqında məlu-
mata az rast gəlinə də, budun boynunda lo-
kalizasiyası məlumdur [7]. Bud sümüyü boy-
nunun sınıqları gec bərpa olunan sınıqlardır

və iltihabi proseslər zamanı qatılığının art-
masını nəzərə alsaq, osteoporotik sınıqların
müalicəsi zamanı YKL-40-ın proqnostik rolu-
nu müəyyən etmək üçün daha geniş və uzun-
müddətli tədqiqat işləri aparmağa ehtiyac var-
dır.

Ədəbiyyat

1. Hüseynova Ə.S., Kərimova İ.A., Rəhimova R.R. Revmatoid artrit zamanı yaranan sümük metabolizmi pozulmalarının patogenezinə D vitamini – parathormon sisteminin rolu // *Azerbaijan Medical Journal*, -2019. Vol.1, pp. 36-39
2. Cəfərov Ə.A., Erbay F.K., Əlizadə Ç.Ə., Demir T. Bud sümüyü boynu sınıqlarının osteosintezi üçün tövsiyə edilən yeni dəlikli implantın çəkib-çıxartma testi ilə qiymətləndirilməsi // *Azerbaijan Medical Journal*, - 2019. Vol.4, pp.111-115
3. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis // *Bone*, - 2014, Sep. Vol.66: pp. 46-55 .
4. Johansen J.S. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer // *Dan. Med. Bull.* 2006, Vol.53 (2), pp.172–209.
5. Volck B., Johansen J.S., Stoltenberg M., Garbarsch C., Price P.A. et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Involvement of YKL-40 in the joint pathology // *Osteoarthritis Cartilage*, 2001.Vol 9, pp. 203-214.
6. Fusetti F., Pijning T., Kalk K.H., Bos E. and Dijkstra B.W. Crystal structure and carbohydrate binding properties of the human cartilage glycoprotein-39 // *J. Biol. Chem.* 2003. 278(39), pp. 37753–37760
7. Ting Zhao, Zhongping Su, Yingchang Li, Xiaoren Zhang and Qiang You. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases // *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020.Vol 5, pp. 201-220.
8. Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Møllgaard K. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system // *J Histochem. Cytochem* , 2007.Vol 55(12), pp. 1213-1228.
9. Kumar A., Zhang K.Y.J. Human chitinases: structure, function, and inhibitor discovery // *Adv. Exp. Med. Biol.*2019.Vol. 1142, pp. 221–251.

Гасанова Н.А.

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХРЯЩЕВОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ЧЕЛОВЕКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ВОССТАНАВЛЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ

Кафедра биохимии Азербайджанского медицинского университета, Баку

Резюме. В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения динамики хрящевого гликопротеина человека или YKL-40 в сыворотке крови при остеопорозе и восстановлении после перелома. Материалом исследования послужили результаты обследования 68 человек в возрасте 38-83 лет. В I группу (контрольную) вошли 14 практически здоровых людей, во II группу – 14 пациентов с остеопорозом, в III группу – 15 пациентов с неостеопоротическими переломами, в IV группу – 25 пациентов с остеопоротическими переломами. Во всех группах YKL-40 анализировали 3 раза в течение первого месяца иммуноферментным методом. В результате в первый месяц восстановительного периода достоверной разницы в динамике YKL-40 для II и IV групп не было ($p>0,05$). Повышение уровня YKL-40 наблюдалось у 64% пациентов во II группе и только у 60% пациентов в группе IV. Однако в III группе статистически значимое снижение уровня YKL-40 произошло у 94% пациентов ($p<0,05$). Наблюдая за направлением (увеличением или уменьшением) динамики изменений YKL-40 у пациентов, можно узнать уровень метаболических процессов в костной ткани при регенерации.

Hasanova N.A.

CHANGES IN SERUM HUMAN CARTILAGE GLYCOPROTEIN BLOOD FOR OSTEOPOROSIS AND FRACTURE REPAIR

Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article is based on a study of the dynamics of human cartilage glycoprotein or YKL-40 (the name YKL-40 is based on the short names of the amino acids Y-tyrosine, K-lysine, L-leucine and the molecular weight of the protein 40 kDa) in the serum during osteoporosis and fracture recovery. The material of the research is the results of examinations of 68 people aged 38-83. Group I – control group included 14 practically healthy people, group II – 14 patients with osteoporosis, group III – 15 patients with non-osteoporotic fractures, group IV – 25 patients with osteoporotic fractures. In all groups, YKL-40 was analyzed 3 times during the first month by enzyme-linked immunosorbent assay. As a result, in the first month of the recovery period, there was no significant difference in the dynamics of YKL-40 for groups II and IV ($p> 0.05$). An increase in YKL-40 levels was observed in 64% of patients in group II and only 60% of patients in group IV. However, in group III, a statistically significant decrease in the level of YKL-40 occurred in 94% of patients ($p<0.05$). By observing the direction (increase or decrease) of the dynamics of changes in YKL-40 in patients, it is possible to know the level of metabolic processes in bone tissue during regeneration.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Həsənova Nailə Arif qızı – Elmi-Tədqiqat Travmatologiya və Ortopediya İnstitutunun həkim-laborantı, Azərbaycan Tibb Universitetinin Biokimya kafedrasının dissertantı, Bakı, Azərbaycan

E-mail: hasanovanaila@yahoo.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.006

Həsənov Ə.Q., Hüseynova İ.Y.

ERKƏN YAŞLI UŞAQLARDA KƏSKİN RESPIRATOR XƏSTƏLİKLƏR ZAMANI İL-21 VƏ γ -İNF SƏVİYYƏSİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı

Məqalədə erkən yaşlı uşaqlarda tənəffüs yolları xəstəlikləri zamanı sitokin sistemində baş verən dəyişiklikləri öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata tənəffüs yollarının müxtəlif xəstəlikləri ilə ambulator və stasionar müalicə alan hər iki cinsdən olan 59 erkən yaşlı uşaq daxil edilmişdir. Kontrol qrup kimi 20 praktik sağlam uşaq götürülmüşdür.

Əsas qrupa daxil olan xəstələr diaqnoza əsasən 2 yarımqrupa bölünmüşdür: I yarımqrupa kəskin respirator xəstəliyi (KRX) olan 37 xəstə, II yarımqrupa digər tənəffüs yolları xəstəlikləri olan 22 uşaq daxil edilmişdir.

Tədqiqata cəlb olunmuş xəstə və sağlam uşaqlarda immun göstəricilər – qan serumunda ELISA metodu ilə İL-21 konsentrasiyası, immunoferment analizi (İFA) metodu ilə γ -İNF konsentrasiyası təyini edilmişdir. Tədqiqat göstərmişdir ki, I yarımqrupda xəstələrin qan serumunda İL-21 konsentrasiyası kontrol qrupdakına nisbətən 2,2 dəfə, II yarımqrupda kontrol qrupdakına nisbətən 3,2 dəfə artır. γ -İNF konsentrasiyası I yarımqrupda kontrol qrupa nisbətən 1,9 dəfə artmış, II yarımqrupda isə 1,7 dəfə azalmışdır.

Beləliklə, aparılan tədqiqatın nəticələrinə əsasən demək olar ki, erkən yaşlı uşaqlarda tənəffüs yolları xəstəliklərində İL-21 və γ -İNF klinik diaqnostik əhəmiyyət daşıya bilər.

Açar sözlər: kəskin respirator xəstəliklər, immun sistem, sitokinlər

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, иммунная система, цитокины.

Key words: acute respiratory diseases, immune system, cytokines

Kəskin respirator xəstəliklər uşaq yaşlarında xəstələnmə strukturunda ön yerlərdən birinin tutur [1]. Bu xəstəliklərlə mübarizədə əldə edilən uğurlara baxmayaraq, uşaqlarda müxtəlif etiologiyalı tənəffüs sistemi xəstəliklərinin artım tendensiyası müşahidə edilir. Tənəffüs yollarının xəstəlikləri əsasən respirator infeksiyaların iştirakı (adenovirus, rinovirus, qrip, respirator-sintisial viruslar və s.) ilə törənərək hava-damcı yolu ilə keçən, tənəffüs yollarının selikli qişasının iltihabı və müxtəlif dərəcəli intoksikasiya ilə səciyyələnən, yoluxuculuğu yüksək olan xəstəliklərdir [2, 3].

Dünyanın bütün ölkələrində xəstələnmə səbəbləri arasında kəskin respirator infeksiyalar digər infeksiyalarla müqayisədə aparıcı yer tutur. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına əsasən hər il dünyada 10 milyard qədər kəskin respirator xəstəlik halı qeydə alınır [4].

Erkən yaşlı uşaqlarda kəskin respirator

xəstəliklərə digər yaş qrupları ilə müqayisədə 1,5 dəfə çox rast gəlinir [5, 6]. Buna səbəb erkən yaşlı uşaqlarda respirator sistemin yaş xüsusiyyətləri, ümumi və yerli immun sistemin yetkinsizliyi, respirator və allergik xəstəliklərə meyillik və s. şərait yaradır [7].

Müasir ədəbiyyat məlumatlarına əsasən tənəffüs yollarının iltihabi xəstəliklərinin patogenizində immun sistemin rolu böyükdür [8, 9]. İlin bütün fəsillərində insanlar arasında respirator virusların geniş yayılmasına baxmayaraq, onların gedişi və ağırlaşması orqanizmin davamlığından və spesifik immunitetindən asılıdır. Nəzərə alsaq ki, virusların genetik strukturları daim dəyişir və bu dəyişkənliyin nəticəsində virusun yeni növləri əmələ gəlir ki, nəticədə uşaqların onlara qarşı immun cavabı müxtəlif olur. Belə ki, viruslar həm immunoloji reaktivliyi azaldır, həm də immun sistemi zəifləmiş orqanizmlərdə daha asanlıqla bir çox ağırlaşmalar törədir. Respi-

rator infeksiyalarla təkrar yoluxma bir çox hallarda uşaq orqanizminin müdafiə qüvvəsinin zəifləməsinə səbəb olur. Bu baxımdan kəskin respirator xəstəliklər zamanı patogenetik pozulmaların araşdırılması öz aktuallığını hələ də itirməmişdir.

Sitokinlər immun sistem hüceyrələrinin aktivləşməsində əhəmiyyətli rol oynamaqla xəstəliyin immunopatogenezinə, klinik gedişinə, iltihabi prosesin aktivliyinə təsir etmiş olurlar. Bu baxımdan kəskin respirator xəstəlikləri zamanı sitokin pozulmalarının və xüsusiyyətlərinin müəyyənləşdirilməsi maraq doğurur.

Tədqiqat erkən yaşlı uşaqlarda tənəffüs yolları xəstəlikləri zamanı sitokin sistemində baş verən dəyişikliklərin müəyyən edilməsi məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat 2019 və 2020-ci illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik Klinika-sında aparılmışdır. Tədqiqata cəlb edilmiş xəstələrə diaqnoz qoyularkən tənəffüs sistemi Xəstəliklərinin Beynəlxalq Təsnifatından (XBT-10) istifadə edilmişdir.

Tədqiqata tənəffüs yollarının müxtəlif xəstəliklərinə görə ambulator və stasionar müalicə alan erkən yaşlı 79 uşaq daxil edilmişdir. Əsas qrupa 59 xəstə uşaq daxil edilmişdir. Praktik sağlam 20 uşaq isə kontrol qrupunu təşkil etmişdir.

Əsas qrupa daxil olan xəstələr diaqnoza əsasən 2 yarımqrupa bölünmüşdür: I yarımqrupa KRX diaqnozu ilə 37 xəstə, II yarımqrupa digər tənəffüs yolları xəstəlikləri olan (bronxit, laringotraxeit, laringit, traxeit, farin-qit) 22 uşaq daxil edilmişdir.

Əsas qrupda 37 (62,7%) oğlan, 22 (37,3%) qız, kontrol qrupda 12 (60,0%) oğlan, 8 (40,0%) qız olmuşdur.

Xəstə uşaqların müayinə sxeminə anamnestik məlumatlar, klinik, instrumental və laborator, immunoloji müayinə metodlarından istifadə daxil edilmişdir.

Xəstə və sağlam uşaqların immunoloji göstəricilər qan serumunda ELİSA metodu ilə İL-21 konsentrasiyası, immunoferment analizi (İFA) metodu ilə γ -İNF konsentrasiyası təyin edilmişdir. Analiz Medispes 6000 cihazında aparılmış və "İnvitrogen" firmasının reaktiv dəstlərindən istifadə edilmişdir.

Hesablamalar SPSS-26 statistik paketində variasiya (U-Mann-Uitney: H-Kruskal- Wallis), diskriminat (Pirson) və dispersiya (F-Fisher) meyarlarının köməyi ilə statistik işlənmişdir. $p < 0,05$ olduqda qruplar arasında fərqlər statistik əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Klinikaya müraciət edən xəstələrdə kəskin dövrdə bədən temperaturu və intoksikasiya əlamətləri, kataral əlamətlər, öskürək, rinoreya müşahidə edilmişdir.

Araşdırmalar nəticəsində kəskin respirator xəstəliklər zamanı qan serumunda iltihab törədici sitokinlərin səviyyəsi kontrol qrupa nisbətən fərqli olmuşdur. Məlum olmuşdur ki, qruplar arasında sitokin sistemində baş verən dəyişikliklər diaqnozdan asılı olaraq dəyişmişdir.

Respirator xəstəliklər zamanı immun sistemin reqlulyasiyasında iştirak edən sitokinlərin (İL-21 və γ -İNF) qan serumunda konsentrasiyası 1-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəl 1. Respirator xəstəliklərdə sitokinlərin səviyyəsi ($M \pm m$, min-max)

Göstəricilər	Əsas qrup		Kontrol qrup (n=20)
	I yarımqrup (n=37)	II yarımqrup (n=22)	
İL-21 pq/ml	23,26 $\pm$ 2,58 (5,1 – 85,0)	33,1 $\pm$ 6,0 (6,77 – 113,8)	10,34 $\pm$ 4,16 (0,0 – 58,6)
p		< 0,001	
p1		0,393	
γ -İNF pq/ml	6,40 $\pm$ 0,80 (0,2 – 17,0)	1,95 $\pm$ 0,44 (0,1 – 8,8)	3,32 $\pm$ 0,44 (0,5 – 6,5)
p		0,018	
p1		< 0,001	

Qeyd: Mann-Uitni meyarına görə qrupların göstəriciləri arasında fərqin statistik etibarlılığı: p – kontrol qrupun göstəriciləri ilə, p₁ – I yarımqrupun göstəriciləri ilə müqayisədə fərqin statistik etibarlılığı

Tədqiqatdan aydın oldu ki, İL-21 və γ -İNF-nin qan serumundakı səviyyəsi kontrol qrupuna nisbətə dəyişmişdir. İL-21 kontrol qrupunda $10,34 \pm 4,16$ pq/ml olduğu halda, əsas qrupda bu göstərici xəstəliyin kəskin dövründə yüksəlib orta hesabla $26,92 \pm 2,79$ pq/ml olmuşdur ($p=0,001$). γ -İNF kontrol qrupunda $3,32 \pm 0,44$ olduğu halda, əsas qrupda bu göstərici xəstəliyin kəskin dövründə orta hesabla $4,74 \pm 0,60$ pq/ml olmuşdur ($p=0,681$).

Cədvəldən görüldüyü kimi, respirator xəstəliklərin kəskin dövründə I yarımqrupda qan serumunda İL-21-in konsentrasiyası artaraq $23,3 \pm 2,6$ pq/ml ($p<0,001$), II yarımqrupda $33,1 \pm 6,0$ pq/ml ($p<0,001$) olmaqla kontrol qrupdan fərqlənmişdir.

γ -İNF səviyyəsi I yarımqrup xəstələrin qan serumunda $6,40 \pm 0,80$ pq/ml ($p=0,030$), II yarımqrupda $1,95 \pm 0,44$ pq/ml ($p=0,018$) olmuşdur.

I yarımqrup xəstələrin qan serumunda İL-21 konsentrasiyası kontrol qrupuna nisbətə 2,2 dəfə ($p<0,001$), II yarımqrupda kontrol qrupa nisbətə 3,2 dəfə ($p<0,001$) artmışdır.

Qan serumunda γ -İNF konsentrasiyası I yarımqrupda kontrol qrupa nisbətə 1,9 dəfə artmış ($p=0,030$), II yarımqrupda isə kontrol qrupa nisbətə 1,7 dəfə ($p=0,018$) azalmışdır.

Qan serumunda İL-21 və γ -İNF orta göstəriciləri də qruplar arasında müqayisə də fərqlənmişdir. İL-21-in yarımqrup göstəriciləri arasında kəmiyyətə dəyişiklər: II yarımqrupda I yarımqrupa nisbətə 1,4 dəfə artmışdır ($p_1=0,393$), γ -İNF-un qrup göstəriciləri arasında kəmiyyətə dəyişiklər, əksinə II yarımqrupda I yarımqrupa nəzərən 3,3 dəfə aşağı olaraq, statistik fərq alınmışdır ($p<0,001$).

Beləliklə, respirator xəstəliklərdə iltihab-yönümlü sitokin olan İL-21-in müşahidə etdiyimiz xəstələrdə xəstəliyin kəskin dövründə artması fikirimizcə təbiidir. Çünki, bu xəstəliklər iltihabi xəstəliklərdir. Belə ki, iltihabi xəstəliklərin patogenezinə rol oynayan və gedşinə təsir göstərən iltihabyönümlü sitokin İL-21 immun sistem hüceyrələrinin, xüsusən T-limfositlərin və onların müxtəlif

funksiyaları yerinə yetirən subpopulyasiyalarının, B-limfositlərinin proliferasiya və diferensiasiyasında iştirak etməklə iltihabi reaksiyalarda əhəmiyyət daşıyır [10]. İL-21-ə məxsus funksiyalardan biri də makrofaqların faqositar və bakterosit aktivliyini stimulyasiya etməsidir. Aktivləşmiş makrofaqlar bir sıra sitokinlərin (İL-6, İL-8, İL-12 və s.) sintezini sürətləndirir, nəticədə həm hüceyrə, həm də humoral immunitet amillərinin funksional aktivliyi artır. Bir çox müəlliflərin tədqiqatlarında da tənəffüs yollarının müxtəlif xəstəliklərində İL-21-in səviyyəsinin artdığı göstərilmişdir [11-13].

γ -İNF immun hüceyrələri aktivləşdirərək, onların autokrin, parakrin effektini gücləndirir, makrofaqlarla limfositlər arasında qarşılıqlı əlaqə yaradaraq T limfositlərin Th_1 istiqamətində diferensiasiyasını stimullaşdırır. γ -İNF orqanizmdə yerli olaraq virusun yayılmasını məhdudlaşdırmaqla, ilkin müdafiə xəttini əmələ gətirir. İlkin müdafiə funksiyasını yerinə yetirən İNF- γ immunomodulyator, iltihab əleyhinə, antiproliferativ, antibakterial və antivirus kimi çox əhəmiyyətli təsirlərə malikdir [14]. γ -İNF-un azalması immun sistemin, xüsusən hüceyrə tipli immunitetin zəifləməsinə səbəb olur. Tədqiqatlar göstərir ki, γ -İNF-un azalması uşaqlarda yuxarı və aşağı tənəffüs yolları infeksiyalarının əmələ gəlməsində və inkişafında mühüm rol oynayır [14, 15].

Bizim aldığımız nəticəyə əsasən II yarımqrupdakı xəstələrin qan serumunda γ -İNF konsentrasiyası azalmışdır. Bunun residivləşən kəskin respirator xəstəliklər zamanı hüceyrə immunitetinin çatmamazlığı ilə bağlıdır. Məlumdur ki, təkrarlanan respirator xəstəliklər də uşaq orqanizmində endogen γ -İNF səviyyəsinin azalmasına səbəb olur. γ -İNF azalması immun sistemin, xüsusən hüceyrə immunitetinin və makrofaqların faqositar aktivliyinin zəifləməsinə səbəb olur.

Aparılan tədqiqatın nəticələrinə əsasən uşaqlarda kəskin respirator xəstəliklər zamanı İL-21 və γ -İNF konsentrasiyasının təyini klinik, diaqnostik əhəmiyyət daşıya bilər.

References

1. Yuliush E.I., Chernysheva O.E. etiopathogenetic treatment of acute respiratory viral infections in children // Child's Health. -2015. -Vol.1(52).-P.129-133.
2. Bokova T.A. Acute respiratory viral infections in children with a burdened allergic background: modern

- aspects of therapy // Attending physician. -2016. –Vol. 4.-P. 10-71.
3. Kolosova N.G., Shatalina S.I. The correct algorithm for the treatment of acute respiratory viral infections in childhood // Doctor.ru. -2017.-Vol.19.-P.158-161.
 4. Kokoreva S.P., Trushkina A.V., Razuvaev O.A., Kazartseva N.V. Etiological structure of acute respiratory diseases in 2009-2013 in children of Voronezh // Children's infections. -2015.-Vol.4.-P. 53-56
 5. Geppe N.A., Dronov I.A., Bayandina G.N. Therapeutic tactics in acute respiratory infections in children // Doctor.ru. -2017. –Vol.4 (133).-P. 14–18.
 6. Babachenko I.V., Sharipova E.V., Belikova T.L. Approaches to the treatment of acute respiratory viral infections in children in hospital and polyclinic// Medical Council. -2017.-Vol.1.-P. 94-99.
 7. Zakharova I.N., Goryainova A.N., Koroed N.V., Torshkhoeva L.B., Lagadze I.B. Therapy of acute respiratory infections in children: what's new? // Pediatric pharmacology. -2014.-Vol.11(1).-P.31-36.
 8. Kozlovsky A.A. Recurrent respiratory infections in children// Medical news. - 2018. – Vol. 5. - P. 52-59.
 9. Magerramova S.G. Genetic aspects of the immune response in congenital infectious pathology in young children // Medical news. -2018. –Vol.5.-P. 81-83.
 10. Spolski R.A, Leonard W.J. Interleukin-21: a double-edged sword with therapeutic potential. Nature reviews // Drug discovery.- 2014.-Vol.13.-P. 379–395.
 11. Wenhao Niu, Yueyue Xu, Xiaoyu Zha, Jiajia Zeng et al. IL-21/IL-21R Signaling Aggravated Respiratory Inflammation Induced by Intracellular Bacteria through Regulation of CD4+ T Cell Subset Responses // Immunol. – 2021.-Vol. 206 (7).-P. 1586-1596.
 12. Fusco di D., Izzo R., Figliuzzi M.M, Pallone F., Monteleone G. IL-21 as a therapeutic target in inflammatory disorders. Expert Opinion on Therapeutic Targets // Immunology Research. -2014. - Vol.18(11).-P. 1329-1338.
 13. Dodd J.S., Clark D., Muir R., Korpis C. & Openshaw P. J. M. Endogenous IL-21 regulates pathogenic mucosal CD4 T-cell responses during enhanced RSV disease in mice // Mucosal Immunology. -2013. – Vol. 6.-P.704-717 .
 14. Ligocki A.J., Brown J.R., Niederkorn J.Y. Role of interferon- γ and cytotoxic-T lymphocytes in intraocular tumor rejection // Leukoc. B. -2016.-Vol.99(5).-P.735-747.
 15. Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N., Mannanova I.V., Gorelov A.V., Interferons and antiviral immunity/ / Pediatrics.- 2018. –Vol.1.-P. 14-18.

Гасанов А.Г., Гусейнова И.Е.

УРОВНИ ЦИТОКИНОВ IL-21 И γ -INF ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Кафедра детских болезней-2 Азербайджанского медицинского университета, Баку

Резюме. В статье представлена информация об исследовании, проведенном с целью изучения изменений цитокиновой системы при заболеваниях дыхательных путей у детей раннего возраста. Исследование включало 59 детей раннего возраста обоих полов с различными заболеваниями дыхательных путей, которые получали амбулаторное и стационарное лечение и 20 детей, которые составили практически здоровую группу.

Пациенты, включенные в основную группу, были разделены на 2 подгруппы в соответствии с диагнозом: в подгруппу I входили 37 пациентов с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), во подгруппу II-22 ребенка с другими заболеваниями дыхательных путей.

У обследованных больных и здоровых детей иммунологические показатели определялись в сыворотке крови (ИЛ-21 методом ELISA и γ -INF методом иммуноферментного анализа (ИФА)). Исследование показало, что в I подгруппе концентрация Ил-21 в сыворотке крови больных повышалась в 2,2 раза, во II подгруппе – в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой.

γ -INF в I подгруппе увеличился в 1,9 раза, во II подгруппе снизился в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой.

На основании полученных результатов можно утверждать, что IL-21 и γ -INF имеют клинико-диагностическое значение у детей раннего возраста с заболеваниями органов дыхания.

Hasanov A.G., Huseynova İ.E.

**THE LEVEL OF CYTOKINES IL-21 AND γ -INF IN CHILDREN
OF EARLY AGE WITH RESPIRATORY DISEASES**

Department of Children's Diseases-2, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article provides information about the research work aimed at studying changes in the cytokine system in respiratory diseases in early-aged children. The study included 59 early-aged children of both sexes with various diseases of the respiratory tract receiving outpatient and inpatient treatment. Of these 20 children as a practical healthy group.

Patients included in the main group were divided into 2 subgroups according to the diagnosis: 37 patients with acute respiratory disease (ARD) in subgroup I, 22 children with other respiratory diseases were included in subgroup II. Immunological indicators of examined patients and healthy children were determined in blood serum IL-21 by ELISA method, γ -INF by immunoferment analysis (IFA) method. The study showed that the concentration of blood serum IL-21 in patients in the subgroup I increases 2.2 times and 3.2 times compared to the control group in the subgroup II.

γ -INF in subgroup I increased 1.9 times and in subgroup II it decreased 1.7 times compared to the control group.

Based on the results obtained, it can be argued that IL-21 and γ -INF have clinical and diagnostic value in young children with respiratory diseases.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Hüseynova İlhamə Yelmar qızı – Azərbaycan Tibb Universitetinin II Uşaq xəstəlikləri kafedrasının doktorantı, Bakı, Azərbaycan

E-mail: doktor.hi@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2021.4.007

İsayev C.P., İbrahimova G.X.

SARS-CoV-2 VİRUS İNFEKSİYASI ZAMANI QASTROİNTESTİNAL POZULMALAR*Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrası, Bakı*

Məqalədə gastroenteroloji əlamətlərlə, o cümlədən diareya ilə gedən SARS-CoV-2 virus infeksiyasının klinik-laborator xüsusiyyətlərini araşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

COVID-19 infeksiyası diaqnozu ilə müalicə olunmuş, respirator əlamətlərlə yanaşı mədə-bağırsaq pozulmaları müşahidə edilən 30-69 yaşı olan 58 xəstədə demoqrafik göstəricilər, premorbid fon xəstəlikləri, qastrointestinal əlamətlər, stasionarda müalicə müddəti, stasionara daxil olarkən bədən temperaturu, dəqiqəlik tənəffüsün sayı, SpO₂ səviyyəsi araşdırılmışdır. Qanda ferritin, D-dimerin, C-reaktiv zülalın səviyyəsi, hemoqram, koaguloqram öyrənilmiş, ağciyərlərin kompyuter tomografiyası aparılmışdır. COVID-19 infeksiyasının diaqnozu burun-udlaqdan götürülmüş materialda ZPR üsulu ilə virus RNT-sinin aşkar edilməsi ilə təsdiq edilmişdir. Nəticələr variasion statistika üsulu ilə işlənmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, xəstələrin 53,4%-də mədə-bağırsaq pozulmaları və respirator əlamətlər eyni vaxtda təzahür etmişdir. 10,3%-də isə erkən dövrdə yalnız qastrointestinal əlamətlər müşahidə edilmiş və 2-3-cü gündən respirator əlamətlər qoşulmuşdur. Qastrointestinal əlamətlərdən anoreksiya xəstələrin – 58,6%-də, ishal – 44,8%-də, mədə bulanması – 37,9%-də, qusma – 10,3%-də, qarında qurultu – 6,9%-də, ağrı – 5,2%-də müşahidə edilmişdir. Qarında qurultu və ağrı kimi əlamətlər yalnız ishal olan xəstələrdə meydana çıxmışdır. İshal əsasən cavanlarda, yalnız 15,4% halda yaşı 50 və daha yuxarı olanlarda qeyd olunmuşdur.

Laborator müayinələrin nəticələrinin təhlili zamanı diareyalı xəstələrdə leykositoz, limfopeniya və trombositopeniyaya meylik, neytrofillərin sayının artması, EÇS-in sürətlənməsi diqqəti daha çox cəlb etmişdir. CRZ, D-dimer, ferritin səviyyəsi nəzərəcarpacaq dərəcədə artmış, protrombin indeksi azalmışdır.

Diareyalı xəstələrdə SARS-CoV-2 infeksiyası ağır gedişli olmuş və kritik vəziyyətlərin inkişaf ehtimalının yüksəkliyi ilə təzahür etmişdir. Stasionarda müalicə dövrü və virusun orqanizmdən eliminasiya müddəti daha uzun çəkmişdir.

Açar sözlər: SARS-CoV-2 virus infeksiyası, qastrointestinal əlamətlər, diareya, SpO₂, CRZ, D-dimer, ferritin, protrombin

Ключевые слова: SARS-CoV-2 вирусная инфекция, желудочно-кишечные симптомы, диарея, SpO₂, СРБ, D-димер, ферритин, протромбин

Key words: SARS-CoV-2 virus infection, gastrointestinal symptoms, diarrhea, SpO₂, CRP, D-dimer, ferritin, prothrombin

SARS-CoV-2 infeksiyası əsasən havadamcı infeksiyası hesab edilsə də, xəstəliyin yayılmasında fekal-oral və məişət-təmas yoluxma mexanizminin də əhəmiyyətli rol oynadığı məlumdur. Klinik olaraq xəstəlik özünü əsasən tənəffüs yollarının zədələnməsi əlamətləri ilə büruzə verir və bu əlamətlər xəstəliyin diaqnozunun qoyulmasında, proqnozunun müəyyən edilməsində həlledici rol oynayı

r. Infeksiyanın müxtəlif yoluxma mexanizminə malik olması xəstəliyin klinik gedişində də özünü göstərir. Belə ki, koronavirus infeksiyası zamanı respirator əlamətlərlə yanaşı, həzm sisteminin fəaliyyəti də pozulur. Hətta bir çox hallarda mədə-bağırsaq pozuntularının ön plana çıxması və bir qism xəstələrdə xəstəliyin bu əlamətlərlə başlaması da qeyd edilir [1-3].

Aparılmış bir sıra tədqiqatların nəticələri koronavirus infeksiyası zamanı tipik respirator əlamətlərin əsasən xəstəliyin erkən dövrlərindən, mədə-bağırsaq pozulmalarının isə sonradan meydana çıxdığını göstərmişdir [3, 4].

SARS-CoV-2 virusunu xəstələrin nəcisində ilk dəfə 2019-cu ildə ABŞ-da qastrointestinal əlamətlər – mədə bulanması, qusma, ishal olan xəstələrdə aşkar etmişlər [5]. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, nəcisdə SARS-CoV-2 RNT-si xəstəliyin 5-ci günündən başlayaraq təyin edilir və bu ehtimal xəstəliyin 11-ci gününədək yüksək olur. Eyni zamanda respirator əlamətlər çəkildikdən sonra, hətta tənəffüs yollarından götürülmüş patoloji materialın müayinəsinin nəticələri mənfi olarsa belə, xəstələrin bir qisminə SARS-CoV-2 RNT-sinin nəcisində saxlanıla bilməsi müşahidə edilmişdir [1, 2, 5-8]. Elmi-tibbi ədəbiyyatda nəcisdə virus RNT-nin SARS-CoV-2 infeksiyasına tutulmuş xəstələrin yarısından çoxunda [1], tənəffüs yollarından götürülmüş materialların müayinələrinin nəticələri mənfi olanlardan isə 25%-də aşkar edildiyinə dair məlumatlar vardır [2].

Adətən COVID-19 infeksiyasının klinik xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi məqsədilə aparılan araşdırmalarda xəstəliyin ağırlığının müəyyən edilməsində və proqnozunda əhəmiyyətli rol oynayan respirator əlamətlərin tədqiqinə üstünlük verilir. Belə ki, elmi-tibbi ədəbiyyatda xəstəlik zamanı həzm sisteminin zədələnməsi haqqında məlumatlar mövcud olsa da, bu istiqamətdə aparılan tədqiqatlar əsaslı olmayıb, səthi xarakter daşıyır [9] və xəstəliyin klinik-laborator xüsusiyyətlərinin araşdırılması istiqamətində aparılmış tədqiqatlara təktək rast gəlinir. Bu baxımdan həzm sistemi pozulmaları ilə gedən SARS-CoV-2 virus infeksiyasının klinik-laborator xüsusiyyətlərinin araşdırılmasının klinik-epidemioloji və diaqnostik baxımdan xüsusi əhəmiyyət daşıdığı göstərilməlidir.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, həzm sistemi pozulmaları, xüsusən diareya ilə gedən COVID-19 infeksiyasının gediş xüsusiyyətləri haqqında ədəbiyyat məlumatları da ziddiyyətlidir. Belə ki, gastroenteroloji əlamətlərlə gedən xəstələrin stasionar müalicə üçün müraciət etməsi hallarının digər koronavirus xəstələri ilə müqayisədə 7 dəfədən də çox olduğu haqqında məlumatlar vardır [10]. Həmçinin

belə xəstələrdə qızdırmanın, nəfəs darlığının uzun sürməsinə və nəhayət xəstəliyin ağır gedişlərinə səbəb olmaqla, daha çox xəstədə respirator distress-sindromunun inkişafına səbəb olur və nəticədə süni tənəffüs aparatına qoşulmağa ehtiyac yaranır [11, 12]. Digər tərəfdən, gastroenteroloji əlamətlərin, o cümlədən diareyanın olmasının stasionarda müalicə müddətinə, xəstələrin intensiv müalicə tədbirlərinə cəlbədlmə zərurətinə və letallıq göstəricilərinə təsir etmədiyi haqqında da məlumatlar vardır [13, 14].

Beləliklə, ədəbiyyat məlumatlarının təhlili göstərir ki, dispeptik dəyişikliklərin, o cümlədən diareyanın COVID-19 infeksiyasının klinik-epidemioloji aspektlərinə təsiri mübahisəli olub, kifayət qədər öyrənilməmişdir və bu istiqamətdə tədqiqat işlərinin aparılması günün aktual problemi olaraq qalmaqdadır.

Yuxarıda şəhr edilənləri nəzərə alaraq, biz gastroenteroloji əlamətlərlə, o cümlədən diareya ilə gedən SARS-CoV-2 virus infeksiyasının klinik-laborator xüsusiyyətlərini öyrənmək məqsədilə tədqiqat aparmağı planlaşdırırıq.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat Bakı şəhəri 1 №-li “Klinik Tibbi Mərkəz”-də SARS-CoV-2 virus infeksiyası diaqnozu ilə müalicə edilmiş, respirator əlamətlərlə yanaşı dispeptik əlamətlər müşahidə edilən xəstələrin xəstəlik tarixləri araşdırılmışdır. 30-69 yaş arasında olan 58 xəstənin xəstəlik tarixləri araşdırılmış, onların demoqrafik göstəriciləri, yanaşı gedən xəstəliklərin olması müəyyən edilmişdir. Araşdırılan xəstələr arasında qadınların sayı kişiləri bir qədər üstələsə də, elə bir ciddi fərq olmamışdır – qadınlar 52,6% (30), kişilər 48,3% (28) təşkil etmişlər. Xəstələrin yaşa görə paylanması aşağıdakı kimi olmuşdur: 30-39 yaş – 31,0% (18), 40-49 yaş – 34,5% (20), 50-59 yaş – 24,1% (14); 60-69 yaş – 10,3% (6) xəstə. Xəstələrin 31,0% (18)-də infeksiya premorbid patologiya fonunda inkişaf etmişdir. Belə ki, müşahidə edilən xəstələrin 12,1% (7)-də ürək-damar patologiyaları (ÜDP), 12,1% (7)-də II tip şəkərli diabet, 6,9% (4)-də xronik ağciyər-bronx xəstəlikləri (XABX) müəyyən edilmişdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, SARS-CoV-2 virus infeksiyası zamanı qastrointestinal pozuntular müxtəlif əlamətlərlə təzahür edə, rastgəlmə tezlikləri isə müxtəlif ola bilər.

Xüsüsən meydana çıxan diareya müxtəlif tezliklərdə dəyişə bilər. Araşdırılan xəstələrdə gün ərzində defekasiyanın 3-4 dəfə və daha artıq olması, sıyıqabənzər və ya çox sulu xarakter daşması diareya kimi qəbul edilmişdir.

Araşdırılan bütün xəstələr xəstəxanaya xəstəliyin ilk 3-7-ci günlərində daxil olmuş və daxil olarkən xəstəliyin gedişi orta ağır forma kimi qiymətləndirilmişdir. Xəstələrin xəstəxanaya daxil olduğu gün hesablanmış, daxil olarkən 1 dəqiqəlik tənəffüs hərəkətləri sayılmış, SpO₂ səviyyəsi "Pulse Oximeter CMS50C" cihazı ilə təyin edilmişdir və döş qəfəsi orqanlarının – ağciyərlərin kompyuter tomoqrafiyası (KT) aparılmışdır. Laborator müayinələr – qanın ümumi, biokimyəvi analizləri aparılmış, koagulyoqramın nəticələri öyrənilmişdir. İmmunohemilüminiscent üsulu ilə ferritin, immnoturbidimetriya üsulu ilə D-dimerin və C reaktiv zülalın (CRZ), UF kinetik testlə ALT, AST, QQT səviyyəsi təyin edilmişdir. Xəstəliyin davam etmə müddəti (stasionar müalicə aldığı günlərin sayı) öyrənilərək qiymətləndirilmişdir. Müşahidə edilən xəstələrdə SARS-CoV-2 virus infeksiyası diaqnozu burun-udlaqdan götürülmüş patoloji materialda PZR üsulu ilə virus RNT-nin aşkar edilməsi ilə təsdiq edilmişdir.

Məlumatların statistik araşdırılmasında Excel proqramından istifadə edilmiş, qruplardakı orta ədədi qiymət (M), göstəricilərin orta xətası (m) hesablanmış və nəticələrin statistik əhəmiyyəti Student meyarına görə qiymətləndirilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Aparılmış çoxsaylı tədqiqatlar [3, 4], kompyuter tomoqrafiyasının nəticələri [15] koronavirus infeksiyasının zamanı tipik respirator simptomların əsasən xəstəliyin erkən dövrlərindən, mədə-bağırsaq pozulmalarının isə sonradan meydana çıxdığını göstərmişdir [3, 4].

Bizim araşdırdığımız xəstələrin hamısı xəstəxanaya bədən temperaturunun yüksəlməsi ilə, respirator və gastrointestinal əlamətlərlə daxil olmuşlar. Xəstələrin əksəriyyətində – 31 (53,4%)-də – respirator və mədə-bağırsaq pozulması əlamətləri eyni zamanda təzahür etmiş, 20 (34,5%)-də isə gastroenteroloji əlamətlər respirator əlamətlər medana çıxdıqdan sonra xəstəliyin 2-3-ci günlərindən qeyd edilmişdir. Xəstələrin az da olsa bir qisminə, 6

(10,3%)-də xəstəlik gastroenteroloji əlamətlərlə başlamış və xəstəliyin 2-3-cü günündən sonra respirator əlamətlər qoşulmuşdur. Xəstəlik əlamətləri gastroenteroloji əlamətlərlə başlayan bu xəstələrdən 3 nəfərdə (araşdırılan 58 xəstədən 5,2%-də) xəstəlik ishalla başlamışdır.

Araşdırmalar göstərmişdir ki, həzm sisteminin zədələnməsi müşahidə edilən xəstələr sırasında yuxarı yaş qrupundan olan insanlar azlıq təşkil etmiş, əlamətlər əsasən cavanlarda qeyd edilmişdir. Belə ki, xəstələrin 38 (65,5%)-ni 30-49 yaşadək olanlar, 20 (34,5%)-ni isə yaşı 50 və yuxarı olanlar təşkil etmişlər.

Ədəbiyyat məlumatlarında COVID-19 infeksiyası zamanı həzm sisteminin zədələnməsi əlamətlərinin müxtəlif tezliklərdə təzahür etdiyi göstərilir. Məsələn, Çində aparılmış bir tədqiqatda COVID-19 diaqnozu qoyulmuş xəstələrdən yalnız 5-6%-də qusma, 3-8%-də ishal müşahidə edilmişdir [16]. Digər bir araşdırmada isə çox görünən gastroenteroloji əlamətlərdən iştahsızlıq xəstələrin 83,8%-də, ishal – 29,3%-də, qusma – 0,8%-də, qarında ağrı – 0,4%-də qeyd edilmişdir [3].

Bizim araşdırmamızın nəticəsi olaraq mədə-bağırsaq əlamətləri müşahidə edilən yeni koronavirus infeksiyalı xəstələrdə gastroenteroloji əlamətlərdən anoreksiya, mədə bulanması və ishalın daha çox rast gəlinməsi məlum olmuşdur. Belə ki, anoreksiya – 34 (58,6%), ishal – 26 (44,8%) və mədə bulanması – 22 (37,9%) hallarda qeyd edilmişdir. Qusma, qarında ağrı, qarında qurultu kimi əlamətlər 13 xəstədə: qusma 6 (10,3%), qarında qurultu 4 (6,9%), qarında ağrı 3 (5,2%) halda təsadüf edilmişdir. Bir sıra müəlliflər diareyanın əsasən stasionarda müalicə edilən xəstələr arasında müşahidə edildiyini göstərir və bunun xəstələrin antibiotik istifadə etməsi ilə də əlaqələndirirlər [13]. Bizim araşdırmalarımız zamanı xəstələrdə ishal olması ilə antibiotiklərdən istifadə arasında əlaqənin olmadığı qənaətinə gəlinmişdir. Araşdırılan bütün xəstələrin burun-udlağından götürülmüş patoloji materialda SARS-CoV-2 virus RNT-si aşkar edilmişdir. Qusma və qarın ağrılarına əsasən intensiv müalicəyə cəlb edilmiş ağır xəstələr arasında rast gəlinmişdir. Ədəbiyyat məlumatlarında da qarın ağrılarının olması adətən ağır gedişli və intensiv müalicəyə cəlb olunmuş xəstələr arasında rast gəlinməsi gös-

tərilir [14].

Ədəbiyyatda bir sıra hallarda COVID-19-un klinikasında ishalın ön plana çıxdığı göstərilir. Y.Song və əməkdaşları gastroenteroloji əlamətlərdən yalnız gündə 3-4 dəfə qeyd edilən diareya və mülayim qızdırması olan xəstə haqqında məlumat vermişlər. 22 yaşlı xəstənin ağciyərlərinin rentgenoloji müayinəsində ikitərəfli pnevmoniya müəyyən edilmiş və burun-udlaqdan götürülmüş yaxmada SARS-CoV-2 RNT sınağı müsbət olmuşdur [17]. Digər tədqiqatçılar xəstəliyin diareya ilə başlamasını, xəstələnmənin 2-ci günündən qızdırmanın, 3-cü gündən isə ağciyər əlamətlərinin, o cümlədən KT müayinəsində koronavirus infeksiyasına xas olan dəyişikliklərin meydana çıxdığını göstərir [18, 19].

Tədqiqata cəlb etdiyimiz xəstələrdən xəstəliyi mədə-bağırsaq əlamətləri ilə başlayan 6 nəfərdə, o cümlədən gündə 4-5 dəfəyədək defekasiya aktı olan 3 nəfərdə, sonradan ağciyərlərdə koronavirus infeksiyası üçün xarakterik olan dəyişiklər – KT müayinəsində iki-

tərəfli pnevmoniya aşkar edilmişdir.

Araşdırılan bütün xəstələrdə xəstəxanaya daxil olarkən aparılmış laborator müayinələr qanda leykositoza, limfopeniya və trombositopeniyaya meyllik olduğunu, neytrofillərin sayının artdığını, EÇS-in yüksəksəldiyini göstərmişdir. Xəstələrdə CRZ-nin, D-dimer-in, ferritinin səviyyəsinin nəzərəcarpacaq dərəcədə artması, protrombin indeksinin azalması qeyd edilmişdir. Diareya olmayanlarla müqayisədə diareya ilə gedən xəstələrdə öyrənilən göstəricilərin dəyişiklikləri statistik əhəmiyyətli olmuşdur. Diareyalı xəstələrdə ALT, AST, QQT aktivliyində də yüksəliş müəyyən edilmişdir. Lakin diareya qeyd edilməyənlərlə müqayisədə meydana çıxan fərqlər statistik əhəmiyyət daşımamışdır (cədvəl 1).

SARS-CoV-2 virus infeksiyası zamanı həzm fəaliyyətinin pozulmalarının, o cümlədən diareyanın xüsusiyyətlərinin öyrənilməsinə həsr olunmuş azsaylı tədqiqat işlərində belə dəyişikliklərin aşkar edildiyi xəstələrin 23,3%-də diareya mədə-bağırsaq pozulmasını

Cədvəl 1. Xəstəxanaya daxil olarkən COVID-19 xəstələrinin klinik-laborator göstəriciləri

Göstəricilər	Diareya olmayanlar n=32	Diareya ilə gedənlər n=26
Kişi/Qadın	15/17	13/13
Yaş, il	50,0±1,76	40,7 ± 1,94***
X/xanaya daxil olduğu gün	5,8±0,17	4,1±0,22***
Çarpayı günləri	13,1±0,31	16,8±0,27***
Daxil olarkən bədən t ⁰	37,8±0,09	38,5±0,17**
1 dəq-lik tənəffüs tezliyi	21,4±0,42	24,1 ± 0,38***
Daxil olarkən SpO ₂ , %-lə	95,0±0,40	93,0±0,52**
KT-ağciyər, zədələnmə %-lə	33,3±1,91	50,6±1,67***
Leykositlər x10 ⁹ q/l	6,7±0,39	9,3±0,46***
Limfositlər abs.	1,46±0,05	1,1±0,07***
Limfositlər %	21,2±0,87	16,3±0,73***
Neytrofillər abs.	4,66±0,58	7,6±0,67***
Neytrofillər %	71,5±1,21	81,2±1,16***
Trombositlər x10 ⁹ q/l	196,7± 8,79	241,56±9,71**
EÇS, mm/s	32,4±2,68	41,1±1,68***
ALT, v/l	54,9±3,32	56,9±2,63
AST, v/l	54,6±2,91	52,7±2,31
QQT, v/l	150,47±14,93	166,3±18,29
Protrombin % - Kvikə g.	83,9±1,85	75,2±2,88*
CRZ, mq/l	47,0±2,65	63,7±3,51***
Ferritin, mkq/l	316,5±14,8	396,97±16,2**
D-dimer, mkq/ml	2,56±0,12	8,0±0,95***

Qeyd: fərqin etibarlılıq göstəricisi: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

göstərən yeganə əlamət olduğu, 33,5%-də respirator əlamətlərlə birgə təzahür etdiyi, 19,4% halda isə ilkin əlamətlər kimi meydana çıxdığı və respirator əlamətlərin sonradan qoşulduğu qeyd edilir. Digər xəstələrdə diareya respirator əlamətlərdən sonra 10 gün ərzində təzahür etmişdir. Diareyanın 1-14 gün, orta hesabla $5,4 \pm 3,1$ gün davam etdiyi, defekasiya aktlarının sayının gün ərzində orta hesabla $4,3 \pm 2,2$ dəfə (maksimum gündə 18 dəfə) olduğu və öz-özünə dayandığı göstərilir [12, 20].

Bizim araşdırmamız zamanı diareyanın ən azı 3 gün, ən çox isə 13 gün, orta hesabla $6,2 \pm 2,4$ gün sürməsi, defekasiya aktlarının sayının isə gün ərzində 3-4 dəfədən 14 dəfəyədək – orta hesabla $5,8 \pm 2,6$ dəfə olması qeyd edilmişdir. Defekasiya aktlarının sayı xəstəliyin erkən dövrlərində çox olsa da, sonrakı dövrlərində gün ərzində 3-4 dəfəyə düşmüşdür. İshal 4 halda qarında qurultularla, 3 halda isə qarında ağrılarla müşayiət olunmuşdur. Qarında olan ağrılar xəstəliyin ilk 2-3 günü müşahidə edilib, sonralar keçmişdir. Qurultular 6-7 gün davam etmişdir. Nəcis sıyıqabənzər və ya çoxsulu olsa da, tərkibində patoloji qarışıqlar olmamışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, ishal əsasən cavan şəxslərdə müşahidə edilmişdir – orta yaş $40,7 \pm 1,94$. Belə ki, ishal qeyd edilmiş 26 xəstədən 22 (84,6%)-nin yaşı 30-49 arasında olmuşdur. Yalnız az bir qismi – 4 (15,4%)-ni yaşı 50-dən yuxarı və yanaşı şəkərli diabet xəstəliyi olanlar təşkil etmişdir. Göstərmək lazımdır ki, ishal, yaşındən asılı olmayaraq, şəkərli diabeti olan xəstələrin hamısında qeyd edilmişdir. Qarında qurultular və ağrıların olması da şəkərli diabetli xəstələr arasında müşahidə olunmuşdur və bu xəstələr ağır gedişləri ilə seçilmişlər.

Diareyanın COVID-19-un klinik gedişinə təsiri haqqıda olan məlumatlar ziddiyyətlidir. Diareyanın olması belə xəstələrin diareya olmayanlarla müqayisədə daha çox halda stasionar müalicəyə cəlb edilməsinə [10], qızdırma, nəfəs darlığı kimi əlamətlərin davam müddətinin uzanmasına [11] səbəb olur. Xəstələrdə CRZ, LDH və α -hidrooksisubitratdehidrogenazın aktivliyinin daha çox yüksəlməsi qeyd edilir. Bu göstəricilər isə “sitokin qasırğası” ehtimalını və ağır gedişli pnevmoniya ola biləcəyini göstərir [21]. Aparılmış tədqiqatlar mədə-bağırsaq pozulmaları ilə gedən SARS-CoV-2 virus infeksiyası zamanı belə əlamətlər

qeyd edilməyənlərlə müqayisədə respirator-distress sindromun inkişaf ehtimalının yüksək olduğunu [22] və xüsusən diareya müşahidə edilən xəstələr arasında daha çox xəstənin süni tənəffüs cihazına qoşulmasına ehtiyac yarandığını göstərmişdir [12].

Bir çox tədqiqatlarda mədə-bağırsaq əlamətləri ilə gedən COVID-19-lu xəstələrdə ağır gedişlə keçən və kritik vəziyyətlərə düşən xəstələrin sayının daha çox olması, yüksək temperatur, ümumi zəiflik, baş ağrısı, nəfəs darlığı kimi əlamətlərin daha çox xəstədə rast gəlinməsi göstərilir [12]. Bizim araşdırmalarımız zamanı da qastrointestinal əlamətlərlə gedən xəstələrdə yüksək temperatur, ümumi zəiflik, baş ağrısı, nəfəs darlığı kimi əlamətlər bir çox xəstədə rast gəlinmişdir. Belə ki, ümumi zəiflik xəstələrin 39 (67,2%), qızdırmanın $38,5^{\circ}\text{C}$ -dən yüksək olması 22 (37,9%), nəfəs darlığı 18 (31,0%), baş ağrısı 17 (29,3%)-ni əhatə edir. Aparadığımız təhlillər mədə-bağırsaq əlamətləri ilə gedən COVID-19-lu xəstələrdə ağır gedişlərin və kritik vəziyyətlərin inkişaf ehtimalının yüksək olduğunu göstərmişdir. Belə ki, araşdırılan 58 xəstədən 22-də (37,9%) xəstəlik ağır gedişli olmuş və onların da yarısından çoxunda – 12 (54,5%)-də intensiv müalicə tədbirləri aparılması tələb olunmuşdur. Göründüyü kimi, müşahidə edilən 58 xəstədən 12-ni (20,7%) intensiv müalicə aparılanlar təşkil etmişlər. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, ağır xəstələrdən 14-ü (63,6%), intensiv müalicə tələb edən 12 xəstənin isə hamısı – 12 (100%) diareya ilə gedən xəstələr sırasından olmuşdur.

Bütün xəstələrdə xəstəliyin ilk günündən qızdırma olmuşdur. Temperaturun maksimum $+39,8^{\circ}\text{C}$ -dək yüksəlməsi qeyd edilmişdir. Bu, xüsusən diareyası olan xəstələrdə diqqəti daha çox cəlb etmiş ($+38,5 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$) və diareya qeyd edilməyənlərlə müqayisədə daha yüksək olmuşdur ($+37,8 \pm 0,09^{\circ}\text{C}$). Göstərmək lazımdır ki, qızdırmanın $+38,5^{\circ}\text{C}$ və yuxarı olması diareyalı xəstələrin yarısından çoxunda – 15-də (57,7%), diareya olmayanların isə 7-də (21,9%) müəyyən edilmişdir. Araşdırma zamanı məlum olmuşdur ki, diareya müşahidə edilən xəstələr xəstəliyin daha erkən dövrlərində həkimə müraciət etmiş və əksəriyyəti – 14-ü (53,8%-i) xəstəxanaya xəstəliyin 3-4-cü günləri daxil olmuşlar. Diareya olmayanlar arasında isə belə xəstələr 4 nəfər (12,5%)

olmuşdur. Göründüyü kimi, inkişaf edən diareya xəstəliyinin nisbətən ağır gedişinə səbəb olmaqla, xəstələrin erkən hospitalizasiyasını şərtləndirir. Belə ki, diareyası olanlar orta hesabla xəstəliyinin başlanmasından $4,1 \pm 0,22$ gün, olmayanlar isə $5,8 \pm 0,17$ gün sonra xəstəxanaya daxil olmuşlar. Xəstəliyinin ağırlığına uyğun olaraq stasionar müalicə müddəti də diareyası olanlarda daha uzun – müvafiq olaraq orta hesabla $16,8 \pm 0,27$ olmayanlarda isə $13,1 \pm 0,31$ gün sürmüşdür. SpO_2 göstəricisi də diareya olmayanlarla müqayisədə daha aşağı – $95,0 \pm 0,40\%$ - $93,0 \pm 0,52\%$ olmuşdur. Belə ki, SpO_2 -nin 92% və daha aşağı olması diareyalı xəstələrdən 12 nəfərində (46,2%), diareya olmayanlardan isə 5 nəfərində (15,6%) müşahidə edilmişdir. Müvafiq olaraq dəqiqəlik tənəffusun sayı daha çox: $21,4 \pm 0,4$ - $24,15 \pm 0,38$ olmuşdur. KT müayinəsində ağciyərlərin 50% və daha çox payının zədələnməsi diareya qeyd edilən xəstələrdə 17 (65,4%), diareya olmayanlarda 5 (15,6%) halda müşahidə edilmişdir. Hər iki qrupda – həm diareyalı, həm də diareya olmayan xəstələrdə ağciyərlərin 50% və daha çox zədələnməsi tənəffusun çətinləşməsi, nəfəs darlığı ilə müşayiət olunmuşdur.

Araşdırılan xəstələrdə virusun orqanizmdən təmizlənməsinin monitorinqi məqsədilə bir həftə fasilə ilə 3 dəfə – xəstəliyinin 7-ci, 14-cü və 21-ci günlərində burun-udlaqdan götürülmüş patoloji materialın ZPR müayinəsi aparılmışdır. 7-ci gündə aparılmış müayinədə xəstələrin böyük əksəriyyətində – 56 nəfərdə (96,6%) virus RNT-si aşkarlanmış, yalnız 2 nəfərdə (3,4%) nəticə mənfi olmuşdur. Xəstəliyinin 14-cü və 21-ci günlərdə müsbət nəticələr müvafiq olaraq 38 (65,5%) və 18 (31,0%) xəstədə aşkar edilmişdir. İshalla gedən və ishal olmayan xəstələrin nəticələrini müqayisə etdikdə isə nəzərə çarpacaq fərqlər olduğu

meydana çıxmışdır. Bu nəticələr aşağıdakı 2-ci cədvəldə verilmişdir.

Cədvəldən göründüyü kimi, diareyalı xəstələrdə SARS CoV-2 virusunun orqanizmdən eliminasiya müddəti nəzərəcarpacaq dərəcədə uzun sürmüşdür. Belə ki, xəstələrin 46,2%-də bu müddət xəstəliyinin 21-ci gününədək uzanmışdır. Diareya olmayanlarda isə belə xəstələr cəmi 18,75% təşkil etmişlər və xəstələrin əksəriyyətində – 81,25%-də – virusların eliminasiyası baş vermişdir. Beləliklə, əldə edilən nəticələr diareyalı xəstələrdə diareya olmayanlarla müqayisədə stasionar monitorinq müddətinin əhəmiyyətli dərəcədə uzun sürdüyünü göstərmişdir. Bunun isə epidemioloji cəhətdən təhlükəli olduğu diqqətdə saxlanılmalıdır.

Beləliklə, apardığımız müşahidələrin nəticəsi olaraq müəyyən edilmişdir ki, COVID-19 infeksiyasının gastrointestinal əlamətlərlə gətməsi əsasən cavanlar, 30-49 yaşı olanlar arasında müşahidə edilir. Xəstələrin əksəriyyətində xəstəlik mədə-bağırsaq pozulmaları və respirator əlamətlərin eyni vaxtda təzahür etməsilə başlamış, yalnız 10,3% xəstədə gastrointestinal əlamətlərlə təzahür etmiş, 2-3-cü gündən respirator əlamətlər qoşulmuşdur. Gastrointestinal əlamətlərdən əsasən anoreksiya, ishal, mədə bulanması müşahidə edilmişdir. Qusma, qarında ağrı, qurultu kimi əlamətlər az hallarda və ishal olan xəstələrdə özünü göstərmişdir. İshal əsasən cavanlarda, yalnız 15,4% halda yaşı 50 və daha yuxarı olanlarda rast gəlinmişdir.

Laborator nəticələrinin təhlili zamanı diareya olmayanlarla müqayisədə diareyalı xəstələrdə leykositoza, limfopeniya və trombositopeniyaya meyllik, neytrofillərin sayının artması, netrofil/limfositlər nisbətinin artması, EÇS-in sürətlənməsi daha çox xəstədə qeyd edilmişdir. CRZ, D-dimer, ferritinin səviyyəsi

Cədvəl 2. *Koronaviruslu xəstələrdə virusun orqanizmdə təmizlənmə müddətinin monitorinqinin nəticələri*

Xəstələr	Müayinənin aparılma vaxt		
	Xəstəliyinin 7-ci günü mütləq (%-lə)	Xəstəliyinin 14-cü günü mütləq (%-lə)	Xəstəliyinin 21-ci günü mütləq (%-lə)
Diareya ilə gedənlər n=26	-	14(53,8%)	12(46,2%)
Diareya olmayanlar n=32	2(6,25%)	24(75%)	6(18,75%)

nəzərəcarpacaq dərəcədə yüksəlmiş, protrombin indeksinin azalması müşahidə edilmişdir. Araşdırma diareyalı xəstələrdə ağır gedişlərin və kritik vəziyyətlərin inkişaf ehtimalının yüksək olduğunu göstərmişdir. Diareya xəstəliyinin ağır gedişinə səbəb olmaqla xəstələrin erkən hospitalizasiyasını şərtləndirmişdir. Çarpayı günlərinin müddəti daha uzun sürmüşdür. KT müayinəsində ağciyərlərin 50%-dən çox hissəsinin zədələnməsinə diareyalı xəstələrdə daha çox rast gəlinmişdir. Diareya-

nın olması virusun orqanizmdən eliminasiya müddətinin uzanmasına səbəb olur. Buna görə də xəstəliyə qarşı əks-epidemik tədbirlərin aparılmasında əhəmiyyətli olacağını nəzərə alıb, gastrointestinal əlamətlərlə, xüsusən diareya ilə gedən COVID-19 infeksiyalı xəstələrin müalicəsi zamanı və müalicədən sonrakı dövrdə burun-udlaq möhtəviyyəti ilə yanaşı, vaxtaşırı bağırsaq möhtəviyyətinin SARS CoV-2 virusuna görə ZPR üsulu ilə müayinəsinin aparılması məsləhət görürlür.

Ədəbiyyat

1. Xiao F., Tang M., Zheng X., et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831–1833.
2. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission//*Gastroenterology*. 2020;158(6):1518-19. DOI:10. 1053/j.gastro.2020.02.054.
3. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y. Wang R., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (5): 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
4. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1409–11. DOI:10.1016/j. cgh.2020.03.02
5. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929–36. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
6. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N., et al. Detection of novel coronavirus by RTPCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis*.2020;26(6):1337-39.DOI:10.3201/eid2606.200301.
7. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.J., Loh J., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore.*JAMA*.2020;323(15):1488–94.DOI:10.1001/ jama.2020. 3204
8. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434–35. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
9. D’Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8): 1663–72. DOI: 10.1016/j. cgh.2020.04.001
10. Cholaneril G., Podboy A., Aivaliotas V., Pham E.A., Tarlow B., Spencer S., et al. Association of digestive symptoms and hospitalization in patients with SARSCoV-2 infection. *MedArxiv*. 2020;2020.04.23.20076935. DOI:10.1101/ 2020.04.23.20076935
11. Wei X.S., Wang X., Niu J.C., Ye L.L., Peng W.B., Wang Z.H. et al. Diarrhea is associated with prolonged symptoms and viral carriage in corona virus disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1753–9. e2. DOI:10.1016/j. cgh.2020.04.030
12. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69 (6):1002–9. DOI: 10.1136/ gutjnl-2020-320926
13. Lin L., Jiang X., Zhang J., Huang S., Zhang Z., Fanf Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS CoV-2 infection. 2020;69(6): 997–1001. DOI: 10.1136/ gutjnl-2020-321013
14. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. DOI: 10.1001/ jama. 2020.1585
15. Sultanova M.J. COVID-19 radiodiagnostics points//*Azerbaijan Medical Journal* 2020, №2, P. 124-129. DOI:10.34921/amj.2020.2.018
16. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl. J. Med*. 2020;382 (18):1708–20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032

17. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu J.L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. Gut. 2020; 69: 1143-4. DOI:10.1136/ gutjnl -2020-320891
18. Yang X., Zhao J., Yan Q., Zhang Sh., Wang Y., Li Y. A case of COVID-19 patient with the diarrhea as initial symptom and literature review. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2020; S2210-7401(20)30085-1. DOI: 10.1016/j. clinre. 2020.03.013
19. Ata F., Almasri H., Sajid J., Yousaf Z. COVID-19 presenting with diarrhoea and hyponatraemia. BMJ Case Rep. 2020;13(6):e235456. DOI: 10.1136/ bcr-2020-235456].
20. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W., et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am. J. Gastroenterol. 2020;115(6):916–3. DOI:10.14309/ajg. 0000000000000664
21. Zhang H., Liao Y.S., Gong J., Liu J., Xia X., Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. Dig Liver Dis. 2020; S1590-8658(20)30189-4. DOI:10.1016/j. dld.2020.04.034
22. Gul F., Lo K., Peterson J., McCullough P., Goyal A., Rangaswami J. Meta-analysis of outcomes of patients with COVID-19 infection with versus without gastrointestinal symptoms. Proc (Bayl Univ.Med.Cent). 2020;33(3):366–9. DOI:10.1080/08998280. 2020. 1771164

Исаев Дж.П., Ибрагимова Г.Х.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИИ

*Кафедра инфекционных болезней
Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Резюме. В статье представлена информация об исследованиях, проведенных с целью изучения клинико-лабораторных особенностей вирусной инфекции SARS-CoV-2 с гастроэнтерологическими симптомами, включая диарею.

С этой целью обследованы 58 больных в возрасте 30-69 лет, у которых наряду с респираторными проявлениями наблюдались желудочно-кишечные расстройства. У больных были изучены демографические показатели, преморбидные фоновые заболевания, признаки гастроинтестинальных нарушений, температура тела при поступлении в стационар, количество дыханий в минуту, уровень SpO₂, длительность стационарного лечения. Исследованы гемограмма, коагулограмма и уровни ферритина, D-димера, С-реактивного белка (СРБ) в крови, проведена компьютерная томография легких. Диагноз инфекции COVID-19 подтвержден обнаружением РНК вируса методом ПЦР из материала, взятым из носоглотки. Результаты обработаны методом вариационной статистики.

Исследования показали, что у 53,4% пациентов желудочно-кишечные расстройства и респираторные симптомы возникли одновременно. У 10,3% в раннем периоде наблюдались только желудочно-кишечные симптомы, а со 2-3-ого дня присоединились респираторные симптомы. Из желудочно-кишечных симптомов наблюдались: анорексия – у 58,6%, диарея – у 44,8%, тошнота – у 37,9%, рвота – у 10,3%, спазмы в животе тошнота – у 6,9%, боли – у 5,2% пациентов. При этом, такие проявления, как спазмы в животе и боль, отмечались только у пациентов с диареей. Диарея в основном наблюдалась у молодых людей, и только у 15,4% больных в возрасте 50 лет и старше.

Анализ результатов лабораторных исследований у больных с диареей показал склонность к лейкоцитозу, лимфопении и тромбоцитопении, увеличение количества нейтрофилов и ускорение СОЭ. Уровень СРБ, D-димера, ферритина были заметно повышены, а протромбиновый индекс снижен.

SARS-CoV-2 инфекция у пациентов с диареей проявлялась более тяжелым течением и с высокой вероятностью развития критических состояний. Период лечения в стационаре и время элиминации вируса из организма более продолжительное.

GASTROINTESTINAL DISORDERS WITH SARS-CoV-2 INFECTIONS

Department of Infectious Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article provides information on studies carried out to study the clinical and laboratory features of the SARS-CoV-2 viral infection with gastroenterological symptoms, including diarrhea.

For this purpose, 58 patients aged 30-69 years were examined, in whom, along with respiratory manifestations, gastrointestinal disorders were observed. The patients were examined for demographic indicators, premorbid background diseases, signs of gastrointestinal disorders, body temperature upon admission to the hospital, the number of breaths per minute, the SpO₂ level, and the duration of inpatient treatment. Hemogram, coagulogram and levels of ferritin, D-dimer, C-reactive protein (CRP) in the blood were studied, computed tomography of the lungs was performed. The diagnosis of COVID-19 infection was confirmed by the detection of virus RNA by PCR in material from the nasopharynx. The results were processed by a variational statistical method.

Studies have shown that in 53.4% of patients, gastrointestinal disorders and respiratory symptoms occurred simultaneously. In 10.3% of patients in the early period, only gastrointestinal symptoms were observed, and respiratory symptoms were added from the 2-3rd day. Gastrointestinal symptoms were observed: anorexia – in 58.6%, diarrhea – in 44.8%, nausea – in 37.9%, vomiting – in 10.3%, abdominal cramps – in 6.9%, pain – in 5.2% of patients. However, manifestations such as abdominal cramps and pain were observed only in patients with diarrhea. Diarrhea was mainly observed in young people, and only in 15.4% of patients aged 50 and older.

Symptoms such as abdominal cramps and pain occurred only in patients with diarrhea. Diarrhea is mainly observed in young people, only 15.4% in those aged 50 and older.

During the analysis of laboratory results in patients with diarrhea, the tendency to leukocytosis, lymphopenia and thrombocytopenia, accelerated ECG attracted more attention. CRP, D-dimer, ferritin levels prothrombin index decreased.

Analysis of laboratory results in patients with diarrhea showed a tendency to leukocytosis, lymphopenia and thrombocytopenia, increased neutrophil count, and accelerated of ESR. The level of CRP, D-dimer, ferritin increased significantly, prothrombin index increased.

SARS-CoV-2 infection in patients with diarrhea was more severe and manifested with a high probability of developing critical conditions. The period of treatment in the hospital and the time for the elimination of the virus from the body was longer.

Müəlliflə əlaqə üçün:

İsayev Cəlal Paşa oğlu – tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent, Azərbaycan Tibb Universitetinin Yoluxucu xəstəliklər kafedrasının müdiri, Bakı, Azərbaycan

E-mail: celalpasa@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1541-8974

DOI: 10.34921/amj.2021.4.008

**Kolupayev S.M.^{1,2}, Yaroslavskaya Yu.Yu.³, Mixaylenko N.N.³,
Qargin V.V.^{4,5}, Lesovoy V.N.^{1,2}**

BİRLƏŞMİŞ LOKALİZASİYALI DAŞƏMƏLƏGƏLMƏ ZAMANI İMMUNOLOJİ STATUSUN XÜSUSİYYƏTLƏRİ

¹A.Q.Podrez adına Xarkov Milli Tibb Universitetinin Urologiya, nefrologiya və andrologiya kafedrası, Xarkov, Ukrayna; ²V.Şapoval adına Vilayət Tibbi-Klinik Urologiya və Nefrologiya Mərkəzi, Xarkov, Ukrayna; ³A.Q.Podrez adına Xarkov Milli Tibb Universitetinin Uşaq stomatologiyası və implantologiya kafedrası, Xarkov, Ukrayna; A.Q.Podrez adına Xarkov Milli Tibb Universitetinin Urologiya, nefrologiya və andrologiya kafedrası, Xarkov, Ukrayna; ⁴A.Q.Podrez adına Xarkov Milli Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya kafedrası, Xarkov, Ukrayna; ⁵Xarkov Beynəlxalq Tibb Universitetinin peşə təmayüllü fənlər kafedrası, Xarkov, Ukrayna

Xülasə. Məqalə orqanizmdə daş əmələ gəlməsinə təsir göstərən amillərə – sitomeqalovirusun (SMV) və epidemik parotit virusunun (EPV) persistensiyasının böyrək və ağız suyu vəzilərində bu patologiyaların yaranmasının etiopatogenezinə həsr edilmişdir. Bu məqsədlə sidikdaşı xəstəliyi ilə çənəaltı vəzilərinin sialolitiazının birgə rast gəldiyi və kongrementin vəzi cismində lokalizasiya etdiyi müşayiət edilən 11 nəfər üzərində müşahidə aparılmışdır.

Biopsiya materialı toxuma ekstraktının kulturasında sitomeqalovirus və epidemik parotit infeksiyalarının persistensiyasını araşdırmaq yolu ilə tədqiq edilmişdir.

Bütün hallarda aparılmış virusoloji tədqiqat zamanı sitopatik effekt müşahidə edilmişdir.

Tədqiqata cəlb edilmiş 11 xəstədən 10-da (91%) nüvədaxili əlavələri olan təknüvəli nəhəng hüceyrələr aşkar edilmişdir ki, bu da tədqiqat materialında SMV olduğuna dəlalət edir. 6 (54%) preparatda çoxnüvəli simplastlar aşkar edilmişdir ki, bu da onlarda EPV olduğunu göstərir. 5 xəstədən (45%) götürülmüş tədqiqat materialında isə hər iki dəyişiklik növləri olan hüceyrələr aşkar edilmişdir. Yəni bu xəstələrdə sialolitiaz yaranması qarışıq virus infeksiyası ilə əlaqədar olmuşdur.

Açar sözlər: urolitiaz, sialolitiaz, persistensiya edən virus infeksiyası, sitomeqalovirus, epidemik parotit virusu

Ключевые слова: уролитиаз, сиадолитиаз, персистирующая вирусная инфекция, цитомегаловирус, вирус эпидемического паротита

Key words: urolithiasis, sialolithiasis, persistent viral infection, cytomegalovirus, mumps virus

**Колупаев С.М.^{1,2}, Ярославская Ю.Ю.³, Михайленко Н.Н.³,
Гаргин В.В.^{4,5}, Лесовой В.Н.^{1,2}**

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ КАМНЕОБРАЗОВАНИИ СОЧЕТАННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

¹Кафедра урологии, нефрологии и андрологии имени проф. А.Г.Подреза Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина; ²Областной медицинский клинический центр урологии и нефрологии им. В. Шаповала, Харьков, Украина; ³Кафедра стоматологии детского возраста и имплантологии Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина; ⁴Кафедра патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина; ⁵Кафедра профессионально-ориентированных дисциплин Харьковского международного медицинского университета, Харьков, Украина

Работа посвящена изучению факторов, влияющих на камнеобразование, а именно роли персистенции цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса эпидемического паротита (ВЭП) при сочетании камней почек и слюнных желез для уточнения этиопатогенеза указанной патологии. Исследовано 11 случаев с мочекаменной болезнью, у которых при дополнительном исследовании выявлен сиалолитиаз поднижнечелюстных слюнных желез с локализацией конкрементов в теле железы. Биопсийный материал изучали методом культур перевиваемых тканей на наличие персистирующей инфекции вирусов цитомегалии и эпидемического паротита.

При вирусологическом исследовании во всех случаях был получен цитопатический эффект. В препаратах, взятых у 10 (91 %) больных определялись гигантские одноядерные клетки с внутриядерными включениями, свидетельствующие о присутствии в этих образцах ЦМВ. В 6 (54 %) препаратах определялись многоядерные симпласты, свидетельствующие о присутствии в них ВЭП. В 5 (45 %) случаях обнаруживались оба вида измененных клеток, свидетельствующих о совмещенной вирусной инфекции.

Около 10% населения мира страдает от камней в почках, при этом глобальные демографические события привели к увеличению заболеваемости в недавнем прошлом, что может свидетельствовать о продолжении этой тенденции в ближайшем будущем [1]. Уже сегодня имеются области с 20% наличием камней в мочеполовой системы [2, 3]. В настоящее время сформировался консенсус, что мочекаменная болезнь имеет несколько ключевых этиотропных факторов, что затрудняет определение механизма образования камня в конкретных случаях без тщательного обследования [4, 5]. При этом роль инфекционных агентов становится все более изучаемой не только с точки зрения осложнений [6], но и с позиций их определения пусковыми триггерами [2].

Среди всех случаев развития уролитиаза системность поражений, которая может свидетельствовать об инфекционной природе процесса, привлекают внимания случаи с наличием камней в других органах. Наше внимание привлекли больные с сочетанием наличия камней почек слюнных желез, учитывая достаточно высокую частоту таких комбинаций [7, 8]. С нашей точки зрения такие случаи требуют изучения на предмет наличия антигенного влияния персистирующих вирусов, что может быть причиной системности развития патологического процесса [9, 10, 11]. В связи с вышеизложенным, мы обратили внимание на цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус эпидемического паротита (ВЭП), и с целью нашего исследования стало выявление

персистенции при сочетании камней почек и слюнных желез для уточнения этиопатогенеза указанной патологии.

Материал и методы исследования. Рандомным путем отобрано 11 пациентов с диагнозом калькулезный пиелонефрит (N20 по МКБ 10 пересмотра) у которых при дополнительном исследовании выявлен сиалолитиаз поднижнечелюстных слюнных желез с локализацией конкрементов в теле железы, в возрасте от 29 до 70 лет, из них 8 женщин и 3 мужчины. У всех пациентов брались фрагменты железы после ее экстирпации по показаниям. Для транспортировки взятую ткань помещали в специальные стерильные контейнеры с 0,9% раствором натрия хлорида. Выделяли ЦМВ и ВЭП по общепринятой методике. Для разрушения тканевых клеток и освобождения из них вирусов биоптат слюнной железы суспензировался в среде 199 и подвергался трехкратному замораживанию и оттаиванию. Полученная суспензия центрифугировалась 10 мин. при 1000 об/мин. Для дальнейших исследований отбиралась надосадочная жидкость. Уничтожение сопутствующей микрофлоры исследуемого материала осуществляли путем обработки в течение 2-х часов раствором антибиотика широкого спектра действия – ампициллином. Проверка на стерильность осуществлялась путем посева исследуемого материала в пробирку со скошенным мясопептонным агаром (МПА). Пробирку инкубировали при температуре 37° в течение 24 часов. В тоже время пробирка с исследуемым материалом находилась в хо-

лодильнике. Отсутствие признаков роста бактерий на МПА-тест, позволяло заражать культуру ткани (фибробласты почек овцы) исследуемым материалом. Заражение культуры клеток проводилось следующим образом: из пробирок с монослоем клеток отбирали среду 199 (в которой выращивали клетки), а в пробирки вносили исследуемую надосадочную жидкость, разделенную 1:1 свежей 199 средой. Пробирки с одноразовой заменой среды 199 на 3-и сутки, инкубировали при температуре 37° в течение 5 суток. После чего клетки культуры перевиваемой ткани исследовали при малом иммерсионном увеличении. Фиксация клеток осуществлялась 20 минут смесью Никифорова (1 ч. спирта: 1 ч. эфира), после чего окрашивали по Романовскому-Гимза 15 минут. Признаком, свидетельствующим о присутствии вируса, было изменение формы, размеров и расположения клеток в опытных пробирках. Контролем служили клетки культуры ткани, не подвергавшиеся заражению исследуемым материалом. Через 5 суток учитывали цитопатическое действие вирусов. На присутствие ВЭП указывало наличие гигантских многоядерных клеток – симпластов, ЦМВ – наличие гигантских одноядерных клеток с внутриядерными включениями.

Всем пациентам проводилось определение специфических антител (АТ) вторичного иммунного ответа IgG к ЦМВ и ВЭП с помощью иммуноферментативного ана-

лиза (ИФА) сыворотки крови пациента. Для проведения ИФА использовали стандартные диагностические тест-системы для определения АТ IgG к ЦМВ и АТ IgG+М к ВЭП, изготовленные компанией "Биосервис" (Россия). Так же проводилось изучение иммунологического статуса пациентов по иммунограммам II типа. Результаты использовали в оценке эффективности специфического иммунного ответа.

Результаты исследования. При вирусологическом обследовании культуральным методом тканей поднижнечелюстных слюнных желез во всех 11 культурах был получен цитопатический эффект. В препаратах, взятых у 10 (91 %) больных определялись гигантские одноядерные клетки с внутриядерными включениями, свидетельствующие о присутствии в этих образцах ЦМВ. В 6 (54%) препаратах определялись многоядерные симпласты, свидетельствующие о присутствии в них ВЭП. В 5 (45%) случаях обнаруживались оба вида измененных клеток, свидетельствующих о совмещенной вирусной инфекции.

Проведенные исследования позволили так же объективизировать у больных сиа-лолитиазом уровни специфического вторичного иммунного ответа организма в целом в виде присутствия IgG к ЦМВ и IgG+М к ВЭП. Данные о результатах ИФА представлены в таблице 1.

Таблица 1. Данные о результатах ИФА IgG к ЦМВ и IgG+М к ВЭП

№ п/п	Пол, возраст	АТ IgG к ЦМВ		АТ IgG+М к ВЭП	
		константа оптической плотности, (Ед)	Результат, (Ед)	константа оптической плотности, (Ед)	Результат, (Ед)
1	ж 29	0,22	0,28	0,20	0,23
2	м 49	0,27	0,35	-//-	0,66
3	ж 29	0,28	0,50	-//-	0,44
4	ж 61	0,25	0,52	-//-	0,77
5	ж 33	0,27	0,35	-//-	0,18
6	м 33	0,28	0,49	-//-	0,43
7	м 39	0,33	1,14	-//-	0,49
8	ж 45	0,34	0,46	-//-	0,65
9	ж 70	0,30	0,63	-//-	0,56
10	ж 67	0,28	0,37	-//-	0,42
11	ж 39	0,22	0,20	-//-	0,17

Данные представленные в таблице 1 свидетельствуют о положительном ИФА к АТ IgG к ЦМВ и IgG+М к ВЭП у 10 больных (91 %), у 1 больного (9 %) результат был отрицательным. В частности, у 5 пациентов (45 %) количество АТ IgG к ЦМВ было слабopоложительным, у 4 (36 %) – положительным, у 1 (9 %) – резко положительным, у 1 (9 %) – отрицательным. По отношению к IgG к ВЭП у 2 (18 %) пациентов результат был отрицательным, у 1 (9 %) – слабopоложительным, у 5 (45 %) – положительным и у 3 (27 %) – резко положительным. При оценке иммунограмм у 1 (9 %) человека отмечен вторичный иммунодефицит с угнетением клеточного и гуморального звена иммунитета; у 1 (9 %) состояние супрессии клеточного звена с явлениями сенсibilизации; у 5 (45 %) супрессия была умеренно выраженной, у 4 (36 %) – иммунограммы свидетельствовали о наличии аутоиммунных реакций в организме.

Обсуждение. Вирусологи рассматривают слюнные железы как наиболее пермиссивный орган для репродукции цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса эпидемического паротита (ВЭП) [12]. При этом работы посвященные сочетанию указанных вирусов и камней в почках единичны [13]. В литературе известны экспериментальные данные получения указанных хронических вирусных инфекций "in vitro" на культурах перевиваемых тканей животных и человека. Такой метод моделирования дает возможность исключить влияние нервных и гуморальных факторов организма на течение инфекции и выявить непосредственный ответ клетки на воздействие вируса. В результате репродукции ЦМВ и ВЭП наблюдаются характерные цитопатические эффекты [12], при которых важным фактором является сохранение или повреждение клеточных мембран [14]

Этиологические аспекты возникновения калькулезного сиалоаденита в литературе представлены крайне противоречиво. Существующие данные указывают на множество причинных факторов, среди которых превалируют воспалительная теория [15, 16] и теория нарушения минерализации, а также микробный фактор, авитаминозы,

нарушение гормональной и нервной регуляции [17, 18].

Опубликованные ранее данные, посвященные изучению морфологического патогенеза камнеобразования, являются более определенными. Патологические изменения имеют, как правило, однотипную картину, заключающуюся в различной степени, выраженной лимфоцитарной инфильтрации, фиброзе и склерозе [19]. Описанные изменения характерны и для персистирующего вирусного воздействия. Ранее полученные данные о роли табакокурения при камнеобразовании [17] заставляют более пристально обратить внимание на состояние ротовой полости у курильщиков [20] и патологические процессы в ротовой полости [21, 22]. Интенсивность иммунного ответа, полученную в нашей работе, можно объяснить уровнем индивидуальной иммунной резистентности пациентов. Так, становятся объяснимым единичные отрицательные результаты.

Современные исследования указывают также на наличие микролитов кальция и фосфора, а также кристаллов амилазы в больших слюнных железах при сиалолитиазе, образование которых трактуют, как следствие пролиферативной или деструктивной направленности воспалительного процесса [23]. Обеспечение такой направленности хронического воспаления тесно связано с нарушениями иммунного гомеостаза различной этиологии [24, 25].

Из доступной литературы, очевидно, что бессимптомное вирусоносительство является наиболее распространенным в природе, и инфицирование не сопровождается клеточной деструкцией. При его наличии специальными методами обнаруживается сам вирус, его компонент или антигенные вирусоспецифические иммуноглобулины, продуцируемые на мембране вируссодержащей клетки. Однако они могут реактивироваться при любом провоцирующем воздействии на организм. А так как в организме большинство клеток находятся в фазе покоя клеточного цикла, то персистирующие в соединительной ткани вирусы способны реактивироваться при контакте с делящимися клетками или

при любых условиях провоцирующих пролиферацию фибробластов.

Ранее проведенные популяционные исследования демонстрируют, что сиалолитиаз в значительной степени связан с предшествующим нефролитиазом [8]. Тем не менее последовательность событий при этом остается не ясной, поскольку для изучения потенциальной связи проведено недостаточное количество исследований. Тем не менее, имеются данные, что пациенты с сиалолитиазом более склонны к развитию нефролитиаза [8]. В целом можно констатировать о необходимости проведения более углубленных исследований механизмов камнеобразования посвященных как этиологии, так и коморбидности данных состояний с изучением семейных [7, 26], эпидемиологических [27, 28], экологических [29, 30], географических данных с использованием современных методов исследования [31, 32]. Проведенные исследования дадут возможность определения фактической связи между сиалолитиазом и нефролитиазом, целесообразности использования антибиотиков [33]. Мы же по результатам проведенных исследований можем констатировать, что исследуемая категория больных характеризуется наличием вирусов цитомегалии и эпиде-

мического паротита в форме персистенции, что может свидетельствовать об их участии в процессе камнеобразования.

Выводы: В культуре перевиваемых тканей лиц с сочетанием камней слюнных желез и почек отмечается характерное структурное изменение фибробластов в виде увеличения клетки и ее ядра, а также образование многоядерных симпластов, что свидетельствовало о присутствии в исследуемом материале вирусов эпидемического паротита и цитомегалии.

Результаты проведенных исследований в виде иммуноферментного анализа указывают на наличие специфических антител вторичного иммунного отклика к вирусам эпидемического паротита и цитомегалии, и на присутствие в организме большинства обследованных персистенции вышеуказанных вирусов.

Финансовая поддержка. В данной статье представлен фрагмент научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Оптимизация ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний тканей ротовой полости с зависимостью от курения» № 0120U102057 финансируемого Министерством здравоохранения Украины.

References

1. Mager R., Neisius A. Aktuelle Konzepte zur Pathogenese von Harnsteinen [Current concepts on the pathogenesis of urinary stones]. // *Urologe A*. 2019;58(11):1272-1280. doi:10.1007/s00120-019-1017-z
2. Bauza J.L., Pieras E.C., Grases F., et al. Urinary tract infection's etiopathogenic role in nephrolithiasis formation. // *Med Hypotheses*. 2018;118:34-35. doi:10.1016/j.mehy.2018.06.002
3. 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.
4. Carbone A., Al Salhi Y., Tasca A., et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. // *Minerva Urol Nefrol*. 2018;70(4):393-400. doi:10.23736/S0393-2249.18.03113-2
5. Dikiy N.P., Lisovoy V.N., Bereznyak 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.
6. Aliev M.G., Museibov E.A. The structure of infectious and inflammatory complications of urolithiasis treatment. // *Azerbaijan Medical Journal*. 2020(1):139-145.
7. Hemminki K., Hemminki O., Koskinen A.I.M., et al. Familial risks in and between stone diseases: sialolithiasis, urolithiasis and cholelithiasis in the population of Sweden. // *BMC Nephrol*. 2018;19(1):158. Published 2018 Jul 3. doi:10.1186/s12882-018-0945-y
8. Wu C.C., Hung S.H., Lin H.C., Lee C.Z., Lee H.C., Chung S.D. Sialolithiasis is associated with nephrolithiasis: a case-control study. // *Acta Otolaryngol*. 2016;136(5):497-500. doi:10.3109/00016489.2015.1129068
9. Knoll M. Viruses disregulate cell membrane receptors to become immune fugitives. // *Commun Biol*. 2021;4(1):1086. doi:10.1038/s42003-021-02618-9

10. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H., et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. // *AIDS*. 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
11. 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
12. Clarkson E., Mashkoor F., Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management. // *Dent Clin North Am*. 2017;61(2):351-363. doi:10.1016/j.cden.2016.12.005
13. Redman J.F., Parham D.M. Calculus-producing and cytomegalovirus-infected nephrogenic adenoma of the bladder in a prepubertal renal transplant recipient. // *Urology*. 2000;56(3):508. doi:10.1016/s0090-4295(00)00661-0
14. Aliyev M.M., Quliyeva L.K., Shiraliyev A.V., Aleskerova F.A., Kasimova A.R. Modern pathogenetic aspects of diseases of the mucous membrane of the oral cavity. // *Azerbaijan Medical Journal*. 2020(4):116-120.
15. Nechyporenko A.S., Alekseeva V.V., Sychova L.V., Cheverda V.M., Yurevych N.O., Gargin V.V. Anatomical prerequisites for the development of rhinosinusitis. // *Lek Obz* 2020;6(10):334-338.
16. Kovach I., Kravchenko L., Khotimska Y., Nazaryan R., Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. // *Georgian Med News*. 2017;(264):115-119.
17. Jin Y.J., Han Y.E., Choi H.G. The association between sialolithiasis and smoking, alcohol drinking and obesity in Korea: a nested case-control study. // *BMC Public Health*. 2020;20(1):516. Published 2020 Apr 17. doi:10.1186/s12889-020-08674-w
18. Pachisia S., Mandal G., Sahu S., Ghosh S. Submandibular sialolithiasis: A series of three case reports with review of literature. // *Clin Pract*. 2019;9(1):1119. Published 2019 Mar 20. doi:10.4081/cp.2019.1119
19. Fesenko D., Glazunov O., Nakonechna O., Nazaryan R., Gargin V. Consequences of microsequences of microcirculatory disturbances of oral mucosa in modeling of rheumatoid arthritis. // *Georgian Med News*. 2019;(295):137-140.
20. Popova T.M., Kryvenko L.S., Tishchenko O.V., Nakonechna O.A., Podrigalo L.V., Nessonova T.D., Gargin V.V. Effect of Electronic Cigarettes on Oral Microbial Flora. // *J Pharm Nutr Sci* 2021; 11(1):54-64
21. Shcherba V.V., Antonyshyn I.V., Krynytska I.Y., Marushchak M.I., Kamyshnyi A.M., Korda M.M. Modern aspects of chronic generalized periodontitis etiopathogenesis (literature review). // *Azerbaijan Medical Journal* 2020;2020(2):130-139.
22. Denga O., Pyndus T., Gargin V., Schneider S. Influence of metabolic syndrome on condition of micro-circulatory bed of oral cavity. // *Georgian Med News*. 2017;(273):99-104.
23. Ibrahimov S.R. State of the immunity system in infectious complications of ENT diseases. // *Azerbaijan Med J* 2020;2020(1):57-61.
24. 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.
25. Bondarenko A.V., Pokhil S.I., Lytvynenko M.V., Bocharova T.V., Gargin V.V. Anaplasmosis: experimental immunodeficient state model. // *Wiad Lek*. 2019;72(9 cz 2):1761-1764.
26. 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
27. 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
28. Ludwicki J.K., Góralczyk K., Struciński P., et al. Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations. // *Environ Int*. 2015;74:112-118. doi:10.1016/j.envint.2014.10.001
29. 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
30. Romanjuk A., Lyndin M., Moskalenko R., Gortinskaya O., Lyndina Y. The Role of Heavy Metal Salts in Pathological Biomineralization of Breast Cancer Tissue. // *Adv Clin Exp Med*. 2016 Sep-Oct;25(5):907-910. doi: 10.17219/acem/34472.
31. Krivenko S., Lukin V., Krylova O., Kryvenko L., Egiazarian K. A fast method of visually lossless compression of dental images. // *Appl Sci* 2021;11(1):1-14.

32. Panigrahi S., Swarnkar T. Machine learning techniques used for the histopathological image analysis of oral cancer-a review. // Open Bioinformatics J 2020;13(1):106-118.
33. Kon K., Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches. // Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches; 2016. p. 1-413.

Kolupayev S.M.^{1,2}, Yaroslavskaya J.J.³, Mikhailenko N.M.³, Gargin V.V.^{4,5}, Lisovyi, V. M.^{1,2}

PECULIARITIES OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS IN STONE FORMATION OF COMBINED LOCALIZATION

¹*Department of Urology, Nephrology and Andrology named after A.Podrez, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,* ²*Regional Medical Clinical Center of Urology and Nephrology named after V. Shapoval, Kharkiv, Ukraine,* ³*Department of Pediatric Dentistry and Implantology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,* ⁴*Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine,* ⁵*Department of Professionally Oriented Disciplines, Kharkiv International Medical University, Kharkiv, Ukraine*

Summary. The work is devoted to the study of factors affecting stone formation, namely the role of persistence of cytomegalovirus (CMV) and mumps virus (VEP) in the combination of kidney stones and salivary glands to clarify etiopathogenesis of this pathology. Investigated 11 cases with urolithiasis in which additional study revealed sialolithiasis of the submandibular salivary glands with localization of calculi in the body of the gland. The biopsy material was studied by the method of transplantable tissue cultures for the presence of persistent infection with cytomegalovirus and mumps.

Cytopathic effect was obtained in all cases. In preparations taken from 10 (91%) patients, giant mononuclear cells with intranuclear inclusions were detected, indicating the presence of CMV in these samples. In 6 (54%) preparations, multinuclear symplasts were detected, indicating the presence of VEP in them. In 5 (45%) cases, both types of altered cells were found, indicating a combined viral infection.

Автор для корреспонденции:

Гаргин Виталий Витальевич – профессор кафедры патологической анатомии Харьковско-го национального медицинского университета, Харьков, Украина.

E-mail: vitgarg@ukr.net

Author for correspondence:

Gargin Vitaliy, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

E-mail: vitgarg@ukr.net

DOI: 10.34921/amj.2021.4.009

Krijanovskaya İ.V.¹, Kulikova F.İ.², Abdullayev R.Ya.¹, Abramov S.V.²,
Kiriçenko A.Q.², Aqarkov S.F.², Başta İ.G.², Priqorneva E.V.²

MƏDƏ ÇIXACAĞI XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASINDA DOPPLEROQRAFİYANIN ROLU

¹Xarkov Diplomdansonrakı Tibb Akademiyasının Ultrasəs müayinəsi kafedrası, Xarkov, Ukrayna;

²Dnepr Ənənəvi və Qeyri-Ənənəvi Təbabət İnstitutu, Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə mədə çıxacağı nahiyəsinin xərçənginin diaqnostikasında və bu xəstəliyin eyni lokalizasiyalı mədə xorası ilə diferensial diaqnostikasında rolunu müəyyən etmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Biopsiya materialının histoloji tədqiqi əsasında mədə xərçəngi diaqnozu qoyulmuş 47 xəstənin müayinə materialları araşdırılmışdır. Onlardan 7 nəfərdə xərçəng şişi T₄ mərhələsində olmuşdur. Ultrasəs müayinəsi (USM) ilə multidetektor kompyuter tomoqrafiyasının (MDKT) nəticələri müqayisə edilmişdir. MDKT müayinəsində T₂ mərhələli xərçəng diaqnozu (7 müvafiq diaqnozlu xəstədən 6 nəfərdə (85,7±13,2%), T₃ mərhələ – 29 nəfərdən 27-də (93,1±4,7%), T₄ mərhələ – 11 nəfərdən 10-da (90,9±8,7%) aşkar edilmişdir. USM müayinəsində isə adı çəkilən diaqnoz müvafiq olaraq 5 (71,4±17,1%), 26 (89,6±5,7%) və 9 (81,8±11,6%) pasiyentdə təsdiq edilmişdir.

Pasiyentlərdən 29 nəfərə pilorostenoz diaqnozu qoyulmuşdur ki, onlardan da 4 nəfərdə proses kompensasiya, 16 nəfərdə subkompensasiya, 9 nəfərdə isə dekompensasiya mərhələsində idi. Dekompensasiyalı pilorostenozu olan xəstələrdən 7 nəfərdə mədə çıxacağı kanalının mərkəzinə yalnız energetik doppler rejimində həyata keçirilən funksional ultrasonoqrafiya vasitəsilə görüntüləmək mümkün olmuşdur.

Qastroduodenal arteriyada qan cərəyanının sistolik sürəti T₂ mərhələli mədə xərçəngi olan pasiyentlərdə 92±6 sm/san, mədə xorası olanlarda 63±6 sm/san ($p<0,001$), sağlam şəxslərdə 35±6 sm/san ($p<0,001$), arteriyanın qarın şaxəsində isə müvafiq olaraq 108±7 sm/san, 94±6 sm/san və 78±6 sm/san ($p<0,01$) olmuşdur.

Açar sözlər: ultrasəs müayinəsi, doppleroqrafiya, mədə çıxacağının xərçəngi

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, доплерография, рак выходного отдела желудка

Key words: ultrasonography, dopplerography, antral gastric carcinoma

Крыжановская И.В.¹, Куликова Ф.И.², Абдуллаев Р.Я.¹,
Абрамов С.В.², Кириченко А.Г.², Агарков С.Ф.², Башта И.Г.², Пригорнева Е.В.²

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДОПЛЕРОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина;

²Днепропетровский институт традиционной и нетрадиционной медицины, Днепр, Украина

В статье показана роль доплерографии в диагностике рака выходного отдела желудка и дифференциальной диагностике с язвенной болезнью желудка этой же локализации. Рак желудка был установлен на основании гистологического исследования биопсийного материала у 47 пациентов, у 7 из них опухоль была на стадии T₂, у 29 – на стадии T₃ и у 11 – на стадии T₄. Были сопоставлены результаты УЗИ и мультidetекторной компьютерной томографии (МДКТ). При МДКТ рак желудка на стадии T₂ выявлен у 6 (85,7±13,2%), на стадии T₃ – у 27 (93,1±4,7%) и на стадии T₄ – у 10 (90,9±8,7%) пациентов, а при УЗИ – у 5 (71,4±17,1%), у 26 (89,6±5,7%) и у 9 (81,8±11,6%) пациентов, соответственно.

У 29 пациентов был диагностирован пилорический стеноз – у 4 из них компенсированный, у 16 субкомпенсированный и у 9 декомпенсированный. У 7 пациентов с декомпенсированным пилоростенозом просвет пилорического канала визуализировался только при функциональной ультразвукографии в режиме энергетического доплера.

Систолическая скорость кровотока в гастродуоденальной артерии (V_{гда}) на T₂ стадии рака желудка составила 92±5 см/с, при язве – 63±6 см/с ($p<0,001$), у здоровых 35±6 см/с ($p<0,001$), в чревном стволе (V_{чс}) – 108±7 см/с, 94±6 см/с и 78±6 см/с ($p<0,01$).

Рак желудка (РЖ) – четвертое по распространенности злокачественное заболевание в мире после рака груди, колоректального рака и рака легких [1]. Пока еще пятилетняя выживаемость при раке желудка продолжает оставаться низкой, составляя 10% для пациентов с прогрессирующим течением [2]. Аденокарциномы составляют 95% всех случаев РЖ, большинство таких опухолей являются язвенно-инфильтративными [3]. По данным Marin D. и соавт. (2018) при РЖ 5-летняя выживаемость на I стадии составляет 85-90%, на IV стадии 3% [4].

Точное предоперационное определение стадии РЖ необходимо для планирования оптимального хирургического лечения и прогнозирования пятилетней выживаемости пациентов [5]. Фиброгастроскопия (ФГС) является главным способом первичной диагностики РЖ, она же позволяет взять биопсийный материал для гистологического исследования подозрительных образований стенки желудка. В то же время, по мнению некоторых исследователей, до 6,7% случаев РЖ при ФГС могут быть не диагностированы [6].

Методы лучевой визуализации помогают не только определить стадию и распространенность уже обнаруженного РЖ, а также могут первично выявить не выявленную ранее опухоль желудка. По разным данным точность МДКТ в диагностике РЖ варьирует в пределах 70-90% [7]. Еще одним признанным методом определения стадии РЖ является эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), позволяющее с помощью высокочастотного датчика лучше дифференцировать слои стенки пищевода и желудка. По данным Han Ch. и соавт. (2016) на стадии T₁ чувствительность метода составляет 88,1%, T₂ – 82,73%, T₃ – 89,7% и T₄ – 99,2%, соответственно [8]. В отдельных публикациях показана роль трансабдоминальной УЗИ в визуализации стенок желудка, дифференциации слоев стенки и диагностики РЖ [9, 10].

В современной радиологии роль доплерографии в диагностике рака желудка изучена недостаточно. Не разработаны четкие доплерометрические критерии параметров кровообращения в гастродуоде-

нальных артериях при поражении выходного отдела желудка.

Целью работы явилась оценка роли доплерографии в диагностике структурно-функциональных нарушений при раке выходного отдела желудка.

Материал и методы исследования. Работа базируется на результатах наблюдений 47 пациентов раком выходного отдела желудка в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст составлял 56±4 лет). Среди обследованных РЖ T₂ стадии был диагностирован у 7 (14,9%), T₃ – у 29 (61,7%), T₄ – у 11 (23,4%), соответственно.

Всем пациентам проводились рентгенологическое исследование, фиброгастроскопия (ФГС) с взятием биопсии, мультidetекторная компьютерная томография (МДКТ) и триплексная эхография желудка в доплеровских режимах. Изучено структурно-функциональное состояние выходного отдела желудка, ширина пилорического канала, скорость прохождения жидкости через него, количественные параметры кровотока в гастродуоденальной артерии (ГДА). Эти параметры изучены также у 23 здоровых лиц, которые составили сравнительную группу (СГ). УЗИ проводилось с помощью конвексных и микроконвексных датчиков в частотном диапазоне 2-5 МГц и 4-9 МГц на сканере Philips HD-11, а компьютерная томография – на аппарате Toshiba Aquilion 64.

Достоверность отличий средних показателей оценивали по методу углового преобразования Фишера и по t критерию Стьюдента. Результаты, приведенные в качестве среднего значения (стандартное отклонение) и p<0,05, считались значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты УЗИ и МДКТ в диагностике рака антрального отдела желудка сравнивались в 47 случаях T₂-T₄ стадий (таблица 1). При определении стадии РЖ по операционным данным результаты МДКТ совпали в 43 (91,5±4,1%), а ультрасонографии (УСГ) – в 40 (85,1±5,2%) случаев. На стадии T₂ с помощью МДКТ карциному желудка определяли в 6 (85,7±13,2%) случаев, при УЗИ – в 5 (71,4±17,1%) случаев. По факту наличия РЖ результаты УСГ и МДКТ совпали во всех 29 случаях стадии T₃ и в 11 случаях T₄, однако точное определение стадии T₃ с помощью МДКТ отмечалось в 27 (93,1±4,7%), при УЗИ в 26 (89, 6±5,7%), а стадии T₄ – в 10 (90,9±8,7%) и в 9 (81,8±11,6%) случаев, соответственно.

Таблица 1. Сравнение результатов УЗИ и МДКТ с учетом стадии рака желудка

Методы исследования	Стадия рака желудка (n = 47)		
	T ₂ (n=7)	T ₃ (n=29)	T ₄ (n=11)
МДКТ	6 (85,7±13,2%)	27 (93,1±4,7%)	10 (90,9±8,7%)
УЗИ	5 (71,4±17,1%)	26 (89,6±5,7%)	9 (81,8±11,6%)

Основным ультразвуковым признаком опухолевой инфильтрации являлось локальное утолщение стенки в виде холма с постепенным уменьшением толщины пораженной зоны в периферии. В выходном отделе желудка на стадии T₂ слои стенки желудка пока еще дифференцировались и удавалось регистрировать целостность серозной оболочки (рис. 1, 2). Тщательный мониторинг этой зоны после приема жидкости позволил следить за перистальтикой этого участка, которая может быть снижена или отсутствовать.

У 29 пациентов раком выходного отдела желудка был диагностирован пилорический стеноз – у 4 из них компенсированный, у 16 субкомпенсированный и у 9 декомпенсированный. Средняя величина протяженности опухоли у пациентов с субкомпенсированным пилорическим стенозом составляла 68,3±7,2 мм, максимальная толщина – 19,3±4,1 мм, ширина просвета –

4,7±1,5 мм. У пациентов с декомпенсированным пилорическим стенозом средняя величина протяженности опухоли для всей группы составляла 98,5±14,2 мм, максимальная толщина 32,7±5,3мм, ширина просвета пилорического отдела определялся в режиме энергетического доплера в момент прохождения жидкости и составляла 2,7±1,2 мм соответственно (рис. 3, 4).

Известно, что кровоснабжение выходного отдела желудка осуществляется гастродуоденальной артерией (ГДА), которая является ветвью общей печеночной артерии (ОПА), а ОПА в свою очередь ветвью чревного ствола (ЧС). Нами изучены количественные параметры кровотока в ГДА и ЧС, соотношение скоростей в них (таблица 2).

У практически здоровых средняя величина V_s в чревном стволе составляла 78±6 см/с, IR – 0,79±0,04, в ГДА – 35±6 см/с и 0,68±0,03, соотношение V_{ГДА}/V_{ЧС} – 0,45±0,03 соответственно.



Рис. 1. Рак выходного отдела желудка на стадии T₂. Коронарный срез МДКТ показывает утолщение передней стенки выходного отдела желудка

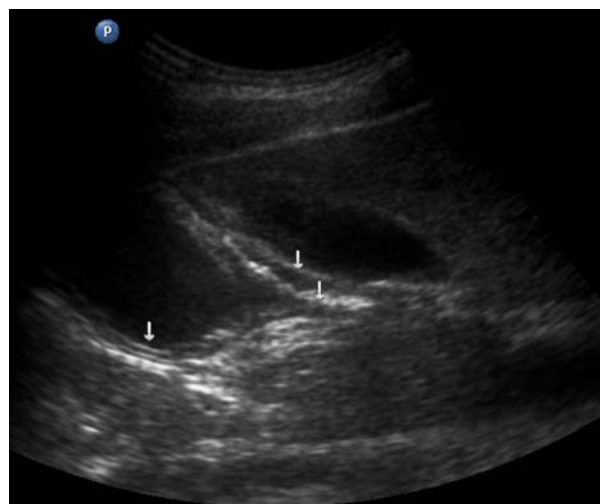


Рис. 2. Рак выходного отдела желудка на стадии T₂. Коронарный срез УЗИ. Верхняя стрелка показывает локальное утолщение передней стенки не более 6 мм с длиной менее 30 мм. Дифференциация мышечного и серозного слоев стенки сохраняется. Нижняя стрелка указывает интактную заднюю стенку желудка

Таблица 2. Количественные параметры кровотока в гастродуоденальной артерии и чревном стволе у здоровых лиц, у пациентов язвенной болезнью и раком желудка стадии T₂

Допплерометрические параметры	Здоровые лица	Пациенты язвой желудка	Пациенты раком желудка стадии T ₂
	1	2	3
V _{гда} , см/с	35±6	63±6 P<0,001	92±5 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,001
IR гда	0,68±0,03	0,65±0,03	0,64±0,02
V _{чс} , см/с	78±6	94±6	108±7 p ₃₋₁ <0,01
IR чс	0,79±0,04	0,73±0,04	0,69±0,03 p ₃₋₁ <0,01
V _{гда} /V _{чс}	0,45±0,03	0,67±0,03	0,85±0,04 p ₃₋₁ <0,001 p ₃₋₂ <0,05



Рис. 3. МГКТ. Рак выходного отдела желудка T₄ стадии. Декомпенсированный пилорический стеноз. Просвет пилорического канала не определяется

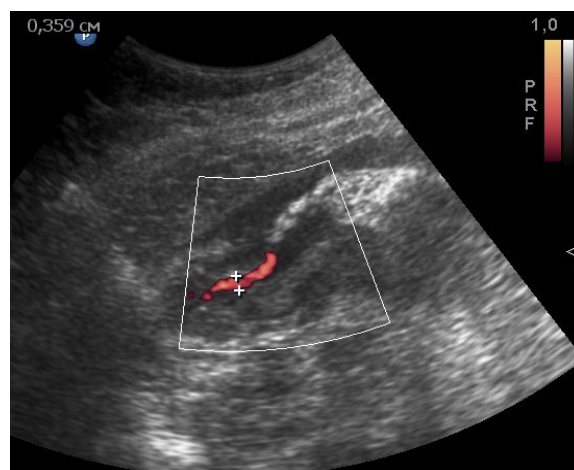


Рис. 4. УЗИ. Рак выходного отдела желудка T₄ стадии. Декомпенсированный пилорический стеноз. Диаметр пилорического канала в режиме энергетического доплера составляет 3,6 мм

При язвенной болезни желудка V_{чс} составляла 94±6 см/с, IR – 0,73±0,04, V_{гда} – 63±5 см/с, IR – 0,65±0,03, соотношение V_{гда}/V_{чс} – 0,85±0,04 соответственно.

При раке желудка на стадии T₂ систолическая скорость кровотока в чревном стволе (V_{чс}) составляла 108±7 см/с, IR – 0,69±0,03, V_{гда} – 92±5 см/с, IR – 0,64±0,02, соотношение V_{гда}/V_{чс} – 0,85±0,04 соответственно (рис. 5-7).

Соотношение V_{гда}/V_{чс} среди пациентов с РЖ (0,85±0,04) было также достоверно (p<0,001) выше, чем у здоровых (0,45±0,03) и у пациентов с язвенной болезнью желудка (0,67±0,03).

Определение стадии рака желудка при МДКТ и УЗИ было основано на классификации, утвержденной международным союзом по борьбе с раком и Американским комитетом по раку [11]. Следует отметить, что в настоящее время нет единого золотого стандарта диагностики рака желудка и в каждой клинической ситуации используются комбинация нескольких методов диагностики. Некоторые авторы считают, что фиброгастроскопия и эндоскопическое ультразвуковое исследование должны быть основными методами диагностики рака желудка [12, 13]. По данным Chi J.I. и соавт. (2014) при МДКТ не всегда удает-

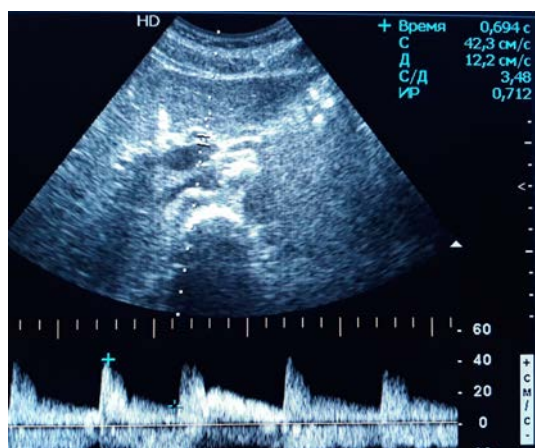


Рис. 5. Регистрация кровотока в гастродуоденальной артерии у практически здорового пациента. $V_{гдa}$ - 42,3 см / с, ИР - 0,71. $V_{гдa}/V_{чс}$ - 0,38



Рис. 6. Регистрация кровотока в гастродуоденальной артерии у пациента раком желудка стадии T2. $V_{гдa}$ - 73,1 см/с

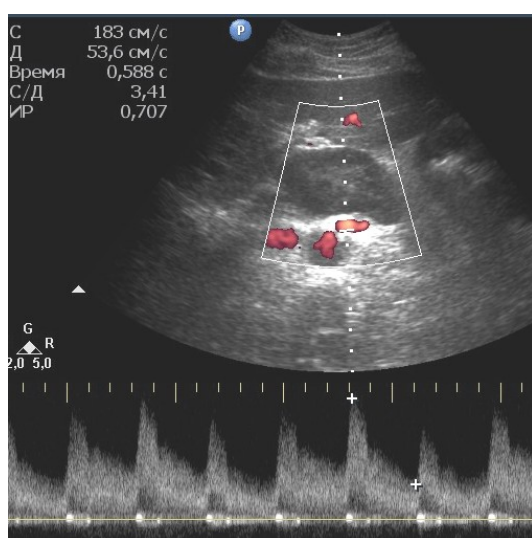


Рис. 7. Рак выходного отдела желудка T₃ стадии. Систолическая скорость кровотока в гастродуоденальной артерии составляет 183 см/с (в норме менее 50 см/с)

ся дифференцировать пограничные стадии рака желудка, например, T₂/T₃. Такие факторы как, толщина жировой ткани, чрезмерное растяжение желудка контрастом оказывают существенное влияние на качество изображения и затрудняют разграничение мышечной и серозной оболочек [14].

Учитывая, что при раке желудка часто отсутствуют какие-либо симптомы, его раннего выявления возможно только при скрининговых исследованиях, которые не проводятся во многих странах. Существование скрининговых исследований в Японии позволяет повысить эффективность диагностики на ранних стадиях опухоли

[15].

Ранее проведенные исследования показали высокую эффективность ультразвукового исследования в дифференциации слоев стенки желудка. Учитывая, что рак желудка встречается гораздо чаще в выходном отделе и теле желудка, это расширяет возможности метода диагностики этой патологии. Нами впервые разработан способ дифференциальной диагностики местнораспространенного рака и язвы выходного отдела желудка с регистрацией кровотока в гастродуоденальной артерии [16]. Регистрация количественных параметров кровотока в гастродуоденальной артерии и в чревном стволе позволила расширить диагностическую возможность триплексной эхографии. Систолическая скорость кровотока в гастродуоденальной артерии более 100 см/с, индекс $V_{гдa}/V_{чс}$ более 0,80 указывали на опухолевый характер поражения выходного отдела желудка.

Выводы

1. При раке выходного отдела желудка ширина пилорического канала при тяжелом пилоростенозе лучше определяется в режиме цветного или энергетического доплера, чем при КТ и двухмерном УЗИ;

2. Количественные параметры кровотока в гастродуоденальной артерии и чревном стволе, соотношение скоростей кровотока в них ($V_{гдa}/V_{чс}$) помогают дифференцировать рак и язвенную болезнь выходного отдела желудка. На стадии T₂ эти

показатели для рака желудка составляют 92 ± 5 см/с и $0,85 \pm 0,04$, для язвы желудка – 63 ± 6 см/с и $0,67 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). По мере нарастания стадии рака желудка возрастает систолическая скорость кровотока в гастродуоденальной артерии и индекс

Вгда/Вчс. На стадии T₃ Вгда превышает 180 см/с.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Van Cutsem E., Sagaert X., Topal B. et al. Gastric cancer // Lancet 2016; 388:2654–64.
2. Gambardella V., Cervantes A. Precision medicine in the adjuvant treatment of gastric cancer // Lancet Oncol 2018;19:583–4.
3. Mao Y., Yang W., Qi Q. et al. Blood groups A and AB are associated with increased gastric cancer risk: evidence from a large genetic study and systematic review // BMC Cancer. 2019. Vol. 19. P. 164. doi: 10.1186/s12885-019-5355-4.
4. Marin D., Catalano C., Baski M., Di Martino M., Geiger D., Di Giorgio A. Et al. 64-Section multi-detector row CT in the preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis: correlation with histopathological findings // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2018. Vol. 49. P. 304–309.
5. Hamashima Ch. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening // Japanese Journal of Clinical Oncology. 2018. Vol. 48. P. 673–683.
6. Raftopoulos S.C., Segarajasingam D.S., Burke V., Ee H.C., Yusoff I.F. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy // Am. J. Gastroenterol. 2016. Vol. 105. P. 1292–1297.
7. Moschetta M., Stabile Ianora A.A., Anglani A., Marzullo A., Scardapane A., Angelelli G. Preoperative T staging of gastric carcinoma obtained by MDCT vessel probe reconstructions and correlations with histological findings // Eur. Radiol. 2016. Vol. 20. P. 138–145.
8. Han Ch., Lin R., Shi H., Liu J., Qian W., Ding Zh., Hou X. The role of endoscopic ultrasound on the preoperative T staging of gastric cancer // Medicine. 2016. Vol. 95. Issue 36. P. e4580.
9. Aliev C.A., Abdullaev R.Ya., Kryzhanovskaya I.V. The role of ultrasonography in diagnosis of gastric cancer localization and stage // Azerbaijan Medical Journal, 2019, №3, 51-59. doi:10.34921/amj.2020.4.016
10. Abdullayev R.Ya., Dikan I.N., Babkina T.M., Kulikova F.I., Qolovko T.S., Solodyanikova O.I., Dudnik T.A. Ultrasonography in the examination of patients with gastric cancer: Comparison with MDCT results // Azerbaijan Medical Journal, 2020, №3, 12-19. doi:10.34921/amj.2020.1.009
11. Amin M.B., Edge S., Green F. et al. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017
12. Mocellin S., Marchet A., Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis // Gastrointest Endosc. 2011;73:1122–1134. doi:10.1016/j.gie.2011.01.030. PMID:21444080.
13. Thrumurthy S.G., Chaudry M.A., Hochhauser D., Ferrier K., Mughal M., Chaudry; Hochhauser; Mughal "The diagnosis and management of gastric cancer" // British Medical Journal. 2013. 347 (16): 1695–6. doi:10.1136/bmj.f6367. PMID 24191271.
14. Chi J.I., Joo I., Lee J.M. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging // World J Gastroenterol. 2014;20:4546–57.
15. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition // Gastric Cancer. 2011;14:101–112.
16. A method for the diagnosis of metastases to regional lymph nodes in locally advanced gastric cancer / Abdullaev R.Ya., Kryzhanovskaya I.V. Pat. UA. 142748 Ukraine: IPC (2020.01). A61B 8/00. № in 2020 0051.

Kryzhanovskaya I.V.¹, Kulikova F.I.², Abdullaiev R.Ya.¹, Abramov C.V.²,
Kirichenko A.G.², Agarkov C.F.², Bashta I.G.², Prigorneva E.V.²

ROLE OF DOPPLER ULTRASOUND IN THE DIAGNOSIS OF ANTRUM GASTRIC CANCER

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

²*Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine*

Summary. The article shows the role of Doppler ultrasonography in the diagnosis of antrum gastric cancer and differential diagnosis with gastric ulcer of the same localization. Stomach cancer was established on the basis of histological examination of biopsy material in 47 patients, in 7 of them the tumor was at stage T₂, in 29 at stage T₃ and in 11 at stage T₄. The results of ultrasound and MDCT were compared. With MDCT, gastric cancer at stage T₂ was detected in 6 (85.7±13.2%), at stage T₃ - in 27 (93.1±4.7%), and at stage T₃ - in 10 (90.9±8.7%) patients, and with ultrasound - in 5 (71.4±17.1%), 26 (89.6±5.7%) and 9 (81.8±11.6%) patients, respectively.

Pyloric stenosis was diagnosed in 29 patients - in 4 of them it was compensated, in 16 it was subcompensated, and in 9 it was decompensated. In 7 patients with decompensated pyloric stenosis, the lumen of the pyloric canal was visualized only with functional ultrasonography in energy Doppler mode.

The systolic blood flow velocity in the gastroduodenal artery (Vgda) at the T₂ stage of gastric cancer was 92±5 cm/s, with an ulcer - 63±6 cm/s (p<0.001), in healthy people 35±6 cm/s (p<0.001), in the celiac trunk (Vct) - 108±7 cm/s, 94±6 cm/s and 78±6 cm/s (p<0.01).

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.2021.4.010

Qaraşova M.A.**POSTMENOPAUZAL DÖVRDƏ UŞAQLIQ MİOMASI OLAN QADINLARDA
XƏSTƏLİYİN KLİNİK GEDİŞATININ VƏ HORMONAL DƏYİŞİKLİKLƏRİN
XÜSUSİYYƏTLƏRİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin I məmaliq və ginekologiya kafedrası, Bakı*

Xülasə. Məqalədə postmenopauzal dövrdə uşaqlıq mioması olan qadınlarda xəstəliyin gedişatının və hormonal dəyişikliklərin xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işinin nəticələri əks olunub. Postmenopauzal dövrdə uşaqlıq mioması olan 85 qadın müayinə edilib. Xəstələrin orta yaş həddi $58 \pm 1,0$ (47-80) olmuşdur. Bütün xəstələrdə uşaqlıq miomasının klinik-anamnestik xüsusiyyətləri, qanda hipotalamus-hipofiz-yumurtalıq sistemi hormonlarının səviyyəsi və qan serumunda CA 125 onkomarkerinin səviyyəsi öyrənilmişdir.

Nəticələrin təhlili göstərmişdir ki, müxtəlif lokalizasiyalı genital törəmələri olan xəstələrdən 38 nəfərdə (44,7%) uşaqlıq mioması tamamilə simptomuz keçmişdir. 47 (55,3%) xəstədə müxtəlif klinik simptomlar müşahidə olunurdu. Bunlardan 37 (78,7%) xəstədə müxtəlif dərəcəli ağrılar, 22-də (46,8%) qanlı ifrazat, 17-də (36,2%) dizurik əlamətlər, 10-da (21,3%) qanaxma və 10 (21,3%) xəstədə defekasiya aktının pozulması müşahidə olunmuşdur. 34 (72,3%) xəstədə müxtəlif dərəcəli klimakterik sindrom əlamətləri var idi, bunlardan 23,4% ($n=11$) yüngül, 21,3% ($n=10$) orda ağırlıqda, 27,7% ($n=13$) isə ağır dərəcədə olmuşdur. Aşkar olunmuşdur ki, müayinə edilən xəstələrin qan serumunda prolaktinin, dehidroepiandesteron-sulfatın (DHEA-S) və estronun (E_1) səviyyələrində statistik dürrüst dərəcədə artım, estradiolun (E_2), LH/FSH nisbətinin göstəricisinin və testosteronun (T) səviyyəsində isə azalma baş vermişdir ($p<0,05$). CA125 onkomarkerinin göstəriciləri geniş hüduddə (1,3-600 mMV/ml) dəyişikliyə uğradığından, statistic baxımdan etibarlı nəticə verməmişdir.

Açar sözlər: uşaqlığın mioması, postmenopauzal dövr, hiperandrogeniya

Ключевые слова: миома матки, постменопаузальный период, гиперандрогения

Key words: uterine myoma, postmenopausal period, hyperandrogenia

Гарашова М.А.**ХАРАКТЕР КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ
ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ***Кафедра акушерства и гинекологии-1 Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Представлены результаты исследования, проведенного с целью изучения характера клинического течения и изменения уровней гормонов у женщин с миомой матки в постменопаузальном периоде. Было обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47-80) лет. У всех больных изучены клиническо-анамнестические проявления миомы матки, уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в крови, уровень онкомаркера СА 125.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями гениталий в постменопаузальном периоде составляет 44,7% ($n=38$). У 47 (55,3%) больных отмечаются различные клинические проявления миомы матки. При этом у 37 (78,7%) наблюдаются боли различной интен-

сивности, у 22 (46,8%) кровянистые выделения, у 17 (36,2%) дизурические явления, у 10 (21,3%) больных кровотечение и у 10 (21,3%) нарушения акта дефекации. У 34 (72,3%) больных с миомой матки в постменопаузе определены проявления климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом частота легкой степени климактерического синдрома составляет 23,4% (n=11), средней тяжести климактерического синдрома 21,3% (n=10). Частота тяжелой степени климактерического синдрома – 27,7% (n=13). Установлено, что у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде отмечается достоверное увеличение показателей пролактина (Прл), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрогена (Э₁) и существенное снижение соотношения лютеинизирующего (ЛГ) фолликуло-стимулирующего (ФСГ) гормонов (ЛГ/ФСГ), эстрадиола (Э₂) и тестостерона (Т_{общ}) (p<0,05). Показатель онкомаркера СА125 колебался в довольно широких пределах – 1,3-600 мМЕ/мл и поэтому был статистически недостоверным.

Известно, что самой распространенной доброкачественной патологией матки является миома, частота которой у женщин старше 35 лет составляет 25% [1,2]. Частота встречаемости миомы матки в зависимости от возраста имеет тенденцию к увеличению. Установлено, что у женщин 40-60 лет данный показатель был в пределах 33-40% [3].

Хотя и имеются многочисленные исследования относительно миомы матки, этиологические и патогенетические механизмы образования этих опухолей точно не установлены. Полагают, что опухоль растет как генетический аномальный клон клеток, в результате мутации которого клетки приобретают способность к нерегулируемому росту. Установлено, что первичная мутантная клетка передает свои свойства в результате деления последующим клеткам, что в дальнейшем определяет различный темп роста опухолевых клеток [4].

В патогенезе миомы матки существенная роль отводится половым гормонам. Высокая активность гормонов в репродуктивном периоде способствует росту миоматозных узлов. В тоже время в возникновении и развитии миомы матки, мнение о значении роли половых гормонов противоречиво. В последние годы в возникновении миомы матки была выдвинута роль «прогестеронового» фактора, что объясняет ключевую роль прогестерона в запуске молекулярно-генетических нарушений в тканях [5].

Предполагают, что в постменопаузальном периоде основную роль в патогенезе роста миомы матки играют снижение скорости апоптоза и наличие новых очагов

пролиферации, на фоне снижения чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции [6]. В этом периоде недостаток яичниковых эстрогенов частично компенсируется повышением массы тела, что способствует возникновению гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях [7].

Основным эстрогеном в период пери- и постменопаузы является эстрон, отличающийся низкой гормональной активностью, но способностью на молекулярном уровне усиливать экспрессию онкогенов и факторов роста. Благодаря этому, а также высокой продукции гонадотропинов, являющихся прямыми ингибиторами апоптоза и индукторами пролиферации, происходит отсутствие регресса миомы матки в постменопаузе, а порой и увеличение ее размеров [6]. Отсутствие регресса миоматозного узла в течение 2 лет постменопаузы увеличивает риск развития рака эндометрия яичников, а также саркомы матки, что обусловлено гормональной независимостью пролиферативных процессов в этих узлах [8]. В возникновении и развитии миомы матки особую роль отводят синергичному влиянию на миометрий эстрогенов, факторов роста, цитокинов, иммунореактивного инсулина [9,10].

Следует отметить, что имеющиеся в литературе сведения об особенностях течения миомы матки в постменопаузальном периоде ограничены и противоречивы.

Исходя из актуальности проблемы определена цель настоящего исследования. Целью исследования явилось изучение характера клинического течения и особенностей гормональных изменений при на-

личии миомы матки в постменопаузальном периоде.

Материал и методы исследования. Обследовано 85 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде. Средний возраст больных составил $58 \pm 1,0$ (47-80) лет. При этом средний возраст наступления менопаузы у данной группы больных составил $50,4 \pm 0,3$ (45-55) лет. Длительность менопаузы была в пределах $7,2 \pm 0,9$ (1,5-30) лет.

У всех больных были изучены клиническо-анамнестические проявления миомы матки, состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, определены уровни онкомаркера СА 125.

С целью изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы у женщин с миомой матки в постменопаузальном периоде были определены уровни: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, соотношение ЛГ/ФСГ, пролактин (Прл), эстрадиола (E_2), эстрона (E_1), прогестерона (П), тестостерона (Т) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С). Исследование уровня гормонов производилось на аппарате иммуноферментного анализа Cobas E-411 (Roche-Hitachy, Japan).

Полученные количественные, качественные данные были подвергнуты статистической обработке общепринятыми методами медицинской статистики с учетом современных требований. При этом были применены методы вариационного, корреляционного, дисперсионного, дискриминантного и ROC-анализов. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (М), их среднеквадратические отклонения (s), стандартные ошибки (m), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные (min) и максимальные (max) значения рядов. Для оценки разницы между вариационными рядами предварительно использовался параметрический критерий t Стьюдента.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования было установлено, что из 85 больных, включенных в исследование, у 13 (15,3%) больных миома матки сочеталась с раком яичников. Частота сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия составила 14,1% (n=12). Частота сочетания миомы матки с полипом эндометрия составила 8,2% (n=7). У больных с раком шейки матки наличие миомы матки определялось в 7,1% (n=6)

случаев.

Всем больным был определен индекс массы тела, который составил $29,5 \pm 0,9$ (19-44) $\text{кг}/\text{м}^2$, что отражает наличие преобладания повышенной массы тела у больных с миомой матки в постменопаузе.

Изучение выраженности климактерического синдрома у больных с миомой позволило установить, что у 13 (27,7%) больных отсутствовали какие-либо клинические проявления климактерического синдрома. У 34 (72,3%) больных отмечалось наличие климактерического синдрома различной степени выраженности. При этом, частота легкой степени климактерического синдрома составила 23,4% (n=11), средней тяжести климактерического синдрома 21,3% (n=10), а частота тяжелой степени составила 27,7% (n=13).

Следует отметить, что наличие миомы матки у больных с раком яичников (15,3%), с гиперпластическими процессами эндометрия (22,3%) и с раком шейки матки (7,1%) характеризовалось бессимптомным течением, и было выявлено при эхографическом исследовании больных.

Таким образом, частота бессимптомной миомы матки у больных с различными опухолями гениталий в постменопаузальном периоде составила 44,7% (n=38).

У 47 (55,3%) больных отмечались различные клинические проявления миомы матки. Результаты исследования субъективных проявлений 47 больных с миомой матки в постменопаузальном периоде представлены на рис. 1. Как видно из данного рисунка, у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде отмечалась высокая частота более различной интенсивности (38,1%), кровянистых выделений (22,7%), дизурических проявлений (17,5%), кровотечений из половых путей (10,3%), а также наличие затрудненной дефекации (10,3%).

Следует отметить, что высокая частота кровянистых выделений и кровотечений при миоме матки в постменопаузальном периоде обусловлена наличием сочетания миомы матки с гиперплазией эндометрия у 16 (34%) больных (из 47).

Как видно из таблицы 1, у больных с миомой матки в постменопаузальном пе-

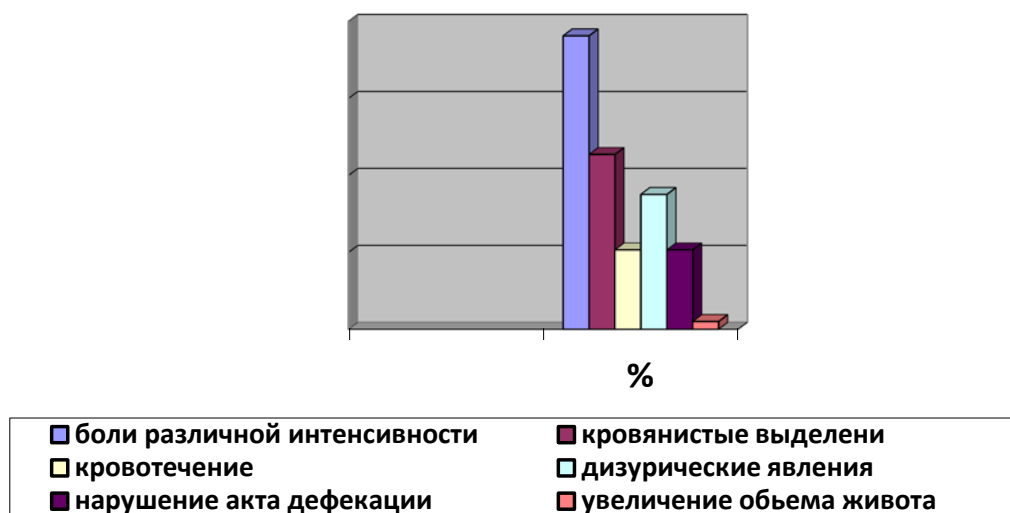


Рис. 1. Частота клинических проявлений миомы матки в постменопаузальном периоде

риод отмечается достоверное увеличение показателей Прл, ДГЭА-С, Э₁ и существенное снижение соотношения ЛГ/ФСГ, Э₂ и Т_{общ} ($p < 0,05$).

Результаты исследования уровня гормонов у больных с миомой матки в постменопаузе представлены в таблице 1.

Изучение показателей уровня СА125 у больных с миомой матки в постменопаузе

позволило выявить, что уровень данного онкомаркера составил $42,7 \pm 25,5$ (1,3-600) мМЕ/мл, что отражало некоторое увеличение данного показателя у этой группы больных. Наличие высоких показателей онкомаркера у больных с миомой матки, по всей вероятности, является результатом сочетания миомы матки с опухолевыми образованиями яичников.

Таблица 1. Показатели гормонов у больных с миомой матки в постменопаузальном периоде ($M \pm Se$)

Показатели гормонов	Больные с миомой матки	Женщины с неосложненным течением постменопаузального периода	p
ФСГ, мМЕ/мл	$41,9 \pm 6,2$ (2,82-90,8)	$54,24 \pm 2,4$	$>0,05$
ЛГ, мМЕ/мл	$26,0 \pm 4,7$ (3,66-62,3)	$21,92 \pm 1,92$	$>0,05$
ЛГ/ФСГ	$0,62 \pm 0,02$	$2,49 \pm 0,03$	$<0,05$
Прл, нг/мл	$671,8 \pm 78,6$ (235-1190)	$116,86 \pm 3,99$	$<0,05$
ДГЭА-С, пг/мл	$121,2 \pm 22,9$ (11,3-310)	$13 \pm 0,03$	$<0,05$
Э ₁ , нг/мл	$98,9 \pm 3,3$ (36,5-170,2)	$9,5 \pm 0,52$	$<0,05$
Э ₂ , пг/мл	$12,8 \pm 2,1$ (0,4-24,6)	$40,4 \pm 2,1$	$<0,05$
Э ₃ , пг/мл	$0,1 \pm 0,002$ (0,06-0,29)	-	-
Р, нг/мл	$0,4 \pm 0,1$ (0,04-1,41)	$0,54 \pm 0,09$	$>0,05$
Т _{общ} , нг/мл	$0,2 \pm 0,01$ (0,02-0,36)	$1,81 \pm 0,005$	$<0,05$

Обсуждение. Полученные результаты позволили установить, что в постменопаузальном периоде клиническое течение миомы матки в большинстве своем бессимптомное. Зачастую миома обнаруживается случайно при рутинном гинекологическом обследовании или же сопутствует другой гинекологической патологии. Но вместе с тем миома может иметь и различные клинические проявления в зависимости от размера и локализации. По данным литературы, установлена взаимосвязь между развитием лейомиомы и ожирением. Было доказано, что увеличение массы тела женщины на каждые 10 кг повышает вероятность развития лейомиомы матки на 21% [11].

В литературе имеются сведения о том, что у больных с миомой матки частота климактерического синдрома в 2-2,5 раза выше, что обусловлено истощением защитно-приспособительных механизмов в результате таких факторов, как наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний органов малого таза, большое количество аборт [12, 13].

Исследование гормонального профиля больных с миомой матки в постменопаузальном периоде показало наличие гипер-

пролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении, за счет повышения уровня эстрогена, а также уменьшение уровней тестостерона, эстрадиола и соотношения ЛГ/ФСГ. Полученные данные совпадают с результатами других исследований, утверждающих, что постменопаузальный период является фактором риска, способствующим увеличению вероятности роста миоматозных узлов [14, 15].

Изучение диагностической значимости СА125 при миоме матки позволило установить, что повышение уровня данного онкомаркера является результатом сочетанности миомы матки с другими опухолями гениталий.

Анализ результатов настоящего исследования, позволил установить, что основными факторами, влияющими на рост и развитие миомы матки в постменопаузе, являются наличие гиперпролактинемии, гиперандрогении надпочечникового генеза и гиперэстрогении за счет увеличения уровня Э₁, что приводит к дисбалансу механизмов апоптоза и пролиферации.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Chen H., Liu Y., Shen L.F. Ovarian thecoma-fibroma groups: clinical and sonographic features with pathological comparison // J.Ovarian.Res., 2016, №9, p.81.
2. Ludwin A., Ludwin I., Pityński K., Basta P., Basta A. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration // J.Minim.Invasive Gynecol., 2013, vol.20, №5, p.672-685.
3. Zhang Y., Hua K.Q. Patient's age, myoma size, muoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy // J.Laparoendosc.Adv. Surg. Tech. A., 2014, vol.24, №2, p.95-99.
4. Laughlin S.K., Schroeder J.C., Baird D.D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // Seminars in Reproductive Medicine., 2010, vol.28, 3, p.204-217.
5. Sato K., Yuasa N., Fujita M., Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for pre-operative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma // Am.J. Obstet.Gynecol., 2013, №21.
6. Lebedev V.A., Davidov A.I., Pashkov V.M. Spornie i ne reshennye voprosy lecheniya i profilaktiki miomi matki u bolnix reproductivnogo perioda [Controversial and unresolved issues of treatment and prevention of uterine fibroids in patients of the reproductive period] // J.Trudniy pasient [Complicated patient], 2013, №8-9, p.14-19.
7. Samoylova T.E. Neoperativnye metodi lecheniya miomi [Non-surgical methods of treatment of uterine fibroids] // J.Lechashiy vrach [Therapist], 2010, №3, p.53-60.
8. Henri Mater, Xavier F., Lobna Ouldamer. Therapeutic management of terine fibroib tumors: update French guidelines // Eur.J. Obstet.Gynecol.Reprod Biol., 2012, vol.165, p.156-164.

9. Tikhomirov A.L. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosoxranayushego lecheniya [Uterine fibroids, pathogenetic rationale for organ-preserving treatment] // M., 2013, 319 p.
10. Baird D.D., Hill M.C., Schectman J.M., Hollis B.W. Vitamin D and the risk of uterine fibroids // Epidemiology., 2013, vol.24, p.447-453.
11. Seferova S.I., Amiraslanov A.A. Ushaglig cisminin xoshxasseli deyishiklikleri ile birge endometriya xerchengi [Benign processes of the uterine corpus and endometrial cancer] // Azərbaycan Tibb Jurnalı [Azerbaijan Medical Journal], Bakı, 2019, N4, p.100-104.
12. Kondratovich L.M. Sovremenniy vzglad na etiologiyu, patogenez i sposobi lecheniya miomi matki [Modern view of the etiology, pathogenesis and methods of treatment of uterine fibroids] // Rossiyskiy Meditsinskiy jurnal [Russian Medical Journal], 2014, №5, p.36-40.
13. Duhan N., Madaan S., Sen J. Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women // Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod Biol., 2013, vol.171, №2, p.329-332.
14. Litta P., Conte L., De Marchi F., Saccardi C., Angioni S. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy // Gynecol.Endocrinol., 2013, №5.
15. Spies J.B. Current evidence on uterine embolization for fibroids // Semin.Intervent.Radiol., 2013, vol.30, №4, p.340-346.

Garashova M.A.

THE CHARACTERISTIC OF CLINICAL COURSE AND FEATURES OF HORMONAL CHANGES IN WOMEN WITH UTERINE FIBROIDS IN THE POSTMENOPAUSAL PERIOD

Department of Obstetrics and Gynecology-1, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The results of present study demonstrate the characteristics of clinical manifestations and features of hormonal changes in women with uterine fibroids in the postmenopausal period. 85 patients with uterine myoma in the postmenopausal period were examined. The average age of patients was 58 ± 1.0 (47-80) years. Criteria of inclusion are all patients with uterine myoma of up to 12 weeks of gestation of various localization in the postmenopausal period. In all patients, the clinical and anamnestic manifestations of uterine fibroids were studied. The state of the hypothalamic-pituitary-ovarian system, the determination of the level of the CA 125 tumor.

In 47 (55.3%) patients, various clinical manifestations of uterine fibroids were noted: in 37 (78.7%) patients there was pain of varying intensity, in 22 (46.8%) of patients was bloody discharge, in 17 (36.2%) dysuric phenomena, 10 (21.3%) patients had bleeding and 10 (21.3%) patients had defecation disorders. In 34 (72.3%) patients, the presence of menopausal syndrome of varying severity was noted. At the same time, the frequency of mild menopausal syndrome was 23.4% (n=11), moderate climacteric syndrome was 21.3% (n = 10), and the frequency of severe degree was 27.7% (n=13). In patients with uterine myoma in the postmenopausal period, there was a significant increase in Prl, DHEA-S, E_1 and a significant decrease in the LH / FSH ratio, E_2 , and Ttot ($p < 0.05$). The indicator of the CA125 tumor marker fluctuates within a fairly wide range - 1.3-600 mIU / ml and therefore was statistically unreliable.

Автор для корреспонденции:

Гарашова Мина Ариф гызы – доктор философии по медицине, доцент кафедры акушерства и гинекологии-1 Азербайджанского медицинского университета, Баку

E-mail: mail:minagarashova5@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4805-7228

DOI: 10.34921/amj.2021.4.011

Qriqorovski V.V.¹, Strafun S.S.¹, Abbasov S.M.¹, Boqdan S.V.¹, Yuriyçuk L.M.²

BAZUNUN ƏZƏLƏ-VƏTƏR MANŞETİNİN HİSSƏVİ CİRILMASI OLAN XƏSTƏLƏRDƏ VƏTƏRLƏRİN, VƏTƏR-SÜMÜK BİRLƏŞMƏLƏRİNİN HİSTOPATOLOGİYASI VƏ KLİNİK-MORFOLOJİ ƏLAMƏTLƏRİN QARŞILIQLI ƏLAQƏSİ

¹Ukrayna Milli Tibb Elmləri Akademiyasının Elmi-Tədqiqat Travmatologiya və Ortopediya İnstitutu, Kiyev, Ukrayna; ²İvano-Frankivsk Regional Klinik Xəstəxanası, İvano-Frankovsk, Ukrayna

Xülasə. Məqalə bazunun sümük-əzələ manşetinin cırılmasına məruz qalmış xəstələrin materialları əsasında bu patologiyanın müxtəlif ağırlıqlı formalarının rastgəlmə tezliyini və klinik-morfometrik əlamətlərinin qarşılıqlı əlaqəsini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

Xəstələrin cinsiyyət və yaş xüsusiyyətləri, zədələnmənin klinik və morfoloji əlamətləri, bazunun hərəkətinin pozulma dərəcəsi, vətərlərin qopmasının Snayderə görə təsnifat dərəcələri araşdırılmışdır.

Tədqiqat göstərmişdir ki, xəstələr arasında bazu oynaqının toxumalarının Snayder təsnifatı üzrə A3, B3, A4, B4 tiplərinə məruz qalan kişilər qadınlara nisbətən çoxdur.

Rekonstruktiv əməliyyatlarla müalicə edilən xəstələrin biopsiya-rezeksiya materiallarının araşdırılması göstərmişdir ki, müvafiq nahiyənin vətərlərində müxtəlif dərəcəli distrofik, mexaniki-destruktiv, işemik və reparativ proseslər törənir. Bazunun hərəndirici manjetində (əzələ-vəter manjeti) olan zədələnmə sahələrindən rekonstruktiv əməliyyatlar zamanı götürülmüş biopsiya materiallarının tədqiqi göstərmişdir ki, xəstələrdə tınıstü əzələ vətərində distrofik, mexaniki-destruktiv, işemik və reparativ proseslər baş verir.

Xəstələrdə bəzi klinik əlamətlərlə bazu manjetinin zədələnmələrinin ağırlığının müxtəlif dərəcələri arasında asılılıq müəyyən edilmişdir. Klinik əlamətlərdən xəstələrin yaşı, oynaq toxumalarının travmalarının ağırlıq dərəcəsi, simptomların davamiyyəti, oynaq funksional vəziyyəti ilə histomorfoloji dəyişikliklər arasında asılılıq da aydın ifadə olunmuşdur. Morfometrik göstəricilər arasında "vəter toxumalarının fibrilliyası", "vəter dəstələrinin dezorqanizasiyası", "angiofibroz toxumanın inkişafı", "tendonekroz" kimi əlamətlərin zədələnmələrin ağırlıq dərəcəsindən asılılığı daha aydın şəkildə təzahür etmişdir.

Açar sözlər: çiyinin rotator manşeti, qismi cırılmalar, klinik parametrlər, histopatologiya, morfometrik parametrlər, assosiasiya əmsali

Ключевые слова: вращательная манжета плеча, частичные разрывы, клинические показатели, морфометрические показатели

Keywords: shoulder rotator cuff, partial ruptures, clinical indicators, morphometric indicators

Hryhorovskiy V.V.¹, Strafun S.S.¹, Abbasov S.M.¹, Bohdan S.V.¹, Yuriychuk L.M.²

HISTOPATHOLOGY OF TENDONS, TENDON-OSSEOUS JUNCTION AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL RELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH PARTIAL SHOULDER ROTATOR CUFF RUPTURES

¹Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ²Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk, Ukraine

The article provides information on a study carried out on the basis of materials from patients with shoulder rotator cuff to study the relationship between the frequency of forms of varying severity and clinical and morphometric indicators of this pathology.

The gender and age characteristics of patients, clinical and morphological lesion indicators, the degree of mobility of the base, the degree of tendon rupture according to Snyder were studied.

Clinical-pathomorphological characteristics were found for supraspinatus muscle tendons that was car-

ried out on biopsy-resected material from patients in whom reconstructive operations on rotator cuff tissues were performed, the presence of various pathological changes which display dystrophic, mechanically-destructive, ischemic and reparative processes in tendons.

Between some clinical indices, on the one hand, and morphometric indices of supraspinatus muscle tendon pathological changes – on the other hand, a number of dependences of different force, sign and degree of significance were found. Among clinical indices the highest values of association coefficient were found out by "age of the patient", "a trauma of joint tissues", "remoteness of symptomatology", "functional condition of joint". Among morphometric indices high values of association coefficient show indices "tendon tissue fibrillation", "tendon fascicles desorganization", "angiofibrous tissue proliferation", "tendon necroses".

Shoulder rotator cuff (RC) injury is one of the most frequent lesions of the organs and tissues of the shoulder joint region, causes persistent disability of patients, and necessitates complex surgical interventions in this anatomical area [1, 2]. The problems arising in the treatment of such patients have long attracted the attention of both practicing orthopedic traumatologists and specialists in the pathomorphology of the musculoskeletal system [3, 4, 5, 6]. The task of researchers is complicated by the fact that in many cases of tissue lesions occurs not at a single moment but as a result of staged lesions, which may vary in severity, as well as the size and topography of ruptured structures built from dense formed fibrous connective tissue of the tendon [7, 8, 9, 10, 11]. One of the most damaged tissue components of RC is the supraspinatus tendon (SST) located in the upper part of the scapula [3, 9, 12, 13]. Most authors describe delamination and disarticulation of tendon tissue, disorganization of tendon bundles, infiltrative-productive inflammation, areas of proliferation of cartilage-like and fibroblastic cells (tenoblasts) in newly formed granulation tissue [4, 8, 9].

Purpose of the study. On the basis of clinical and pathomorphological findings using qualitative graded morphometric indexes of tendon tissue damage and reparative regeneration, to determine the frequency of cases with different degree of clinical indexes, pathological changes of different severity, differences in histopathology of proximal and distal sections of the damaged tendon and their relation to some clinical indications.

Material and methods of the investigation. The material of the investigation was the parameters of clinical indicators characterizing the group of observations and fragments of damaged SST ends removed during surgical reconstruction of tissues in 15 patients with partial ruptures of the

RC. Among the clinical and clinical-visual indicators, gender, age of the patient, total age of symptomatic shoulder pathology, functional status of the injured shoulder joint according to two grading scales, degree of tendon damage per Snyder [18], approximate length of the proximal and distal SST fragments were taken into account.

The protocol of the clinical and morphological study was approved by the local bioethics committee of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the Academy of Medical Sciences of Ukraine" (protocol № 2 from 12.04.2016).

As a result of histological examination we processed a number of qualitative gradational indices, versatile in characterizing the condition of the affected tissues, for their further analysis: 1) delamination and disarticulation of tendon tissue; 2) disorganization of tendon bundles; 3) tendon necrosis; 4) fibroblastic proliferations of immature fibrous tissue; 5) cell proliferations of immature angio-fibrotic (granulation) tissue.

Study results. Mean values and tonal-frequency distribution of cases by clinical indications (table 1).

Two thirds of all patients were male. The mean age of the patients at the time of surgery was about 47 years. The mean total age of the pathological symptoms in the shoulder region was about two years, and the individual parameters varied within a very wide range, as evidenced by the high value of the SD parameter. A history of shoulder trauma was noted in 3/5 of all cases. The average parameter for assessing the functional status of the shoulder joint on the Oxford Shoulder Score (OSS) was 26.6 and on the Constant Shoulder Score was 25.6. The degree of SST damage for Snyder in $\frac{3}{4}$ of the cases corresponded to high-grade A3, A4, B3, B4 lesions. The length of the proximal tendon fragment from the musculotendinous junction to the site of rupture was greater than 10 mm in almost half of the cases, and the distal fragment from the site of

Table 1. *Clinical parameters characterizing a group of patients with consequences of rotator cuff injury (mean values and tonal-frequency distribution of cases)*

Names of clinical indicators, their general characteristics and gradations		Mean values, variation parameters (SD) and frequency of occurrence
Patient gender (Qualitative indicator)	Female gender	5/15 * 33,33 %
	Male gender	10/15 * 66,67 %
Patient age at surgery with rotator cuff tissue biopsy, years (measurable value)	Low degree: less than or equal to 50 years	15 ** 47,40 ± 13,43
	High degree: over 50 years	50
Total age of shoulder symptoms, months (measurable value)	Low degree: less than 4 months	15 ** 22,82 ± 49,65
	High degree: equal to or greater than 4 months	3,6
History of trauma to shoulder joint tissues (Qualitative indicator)	There was no trauma.	6/15 * 40,00 %
	The trauma was	9/15 * 60,00 %
Functional condition of the shoulder joint before surgery, Oxford Shoulder Score (measurable value)	Low degree: less than 28 points	15 ** 26,60 ± 3,78
	High degree: equal or greater than 28 points	27
Functional condition of the shoulder joint before surgery, Constant Shoulder Score (measurable value)	Low degree: less than 27 points	15 ** 25,60 ± 5,37
	High degree: equal or greater than 27 points	26
Degree of tendon damage of the supraspinous muscle by clinical-visual and macroscopic evaluation (according to Snyder) (grading indicator)	Low degree: damage types A2, B2	4/15 * 26,67 %
	High degree: damage types A3, B3, A4, B4	11/15 * 73,33 %
Length of the proximal tendon fragment of the supraspinous muscle (in mm from the muscle-tendon junction to the surface of the tendon injury) - based on clinical and visualization and macroscopic data (grading indicator)	Low degree: less than 10 mm	8/15 * 53,33 %
	High degree: equal to or greater than 10 mm	7/15 * 46,67 %
Length of the distal tendon fragment of the supraspinatus muscle (in mm from the tendon-bone junction to the surface of the tendon injury) - according to the clinical-visual and macroscopic data (grading indicator)	Low degree: 0 mm	7/15 * 46,67 %
	High degree 1 or 2 mm	8/15 * 53,33 %

Notes: * - these cells contain: number of cases, corresponding to this degree of indicator expression, total number of recorded cases, percentage of cases of each degree of expression; ** - these cells contain: number of cases, arithmetic mean, standard deviation of mean, median

rupture to the TBJ was also minimal (about 0 mm) in almost half of the cases.

Histopathological lesions of the rotator cuff tissues. Pathomorphological changes in the SST in case of partial rupture of the RC are characterized by rather significant heterogeneity, with several major developed histological manifestations of the pathology (Fig. 1). If the described pathological changes are rare and small in size, it corresponds to a low degree of severity of the indicator "tendon tissue delamination and loosening", but if the section shows several similar histostructures,

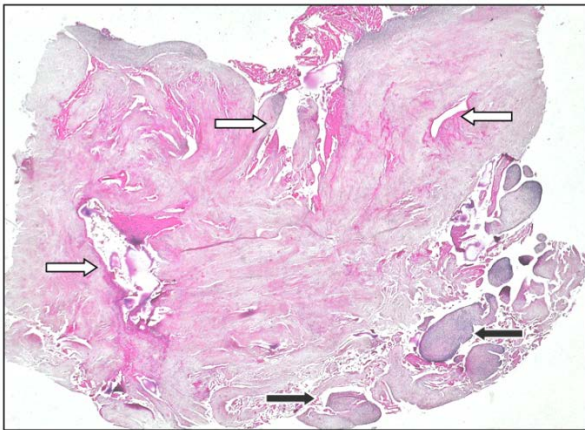


Fig. 1. General view of the injured tendon. Gaps and cystic cavities are indicated by white arrows, villous-podibnion splitting of tendon bundles contained on the edge of the fragment – by black arrows. Microphotograph of histopreparation of the proximal end of SST of patient B., 53 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 16$

especially of large size, with accumulations of fibrin or hemorrhagic masses, such situation was regarded as high degree of severity of the indicator.

The degree of severity of these pathological changes varies in separate fragments. In the case when the preserved tendon bundles compared to chaotically arranged, separated and significantly swollen fibers are a minority, or are absent completely, such a position corresponds to a high degree of severity of the index (Fig. 2).

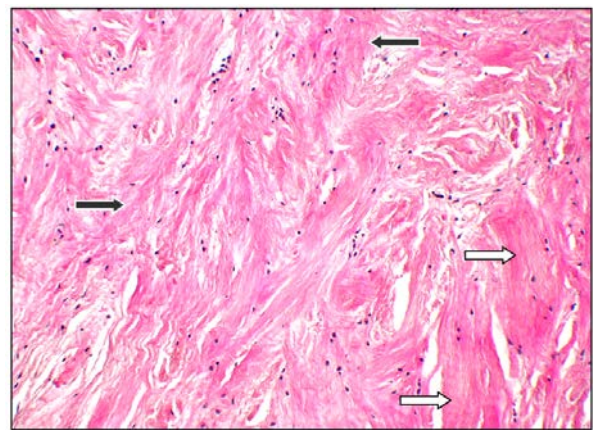


Fig. 2. Disorganization of tendon bundles of a high degree of severity. Preserved bundles, which are in minority, are marked with white arrows, damaged bundles, which prevail, are marked with black arrows. Microphotograph of histopreparation of the distal end of the SST of patient K., 77 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 75$

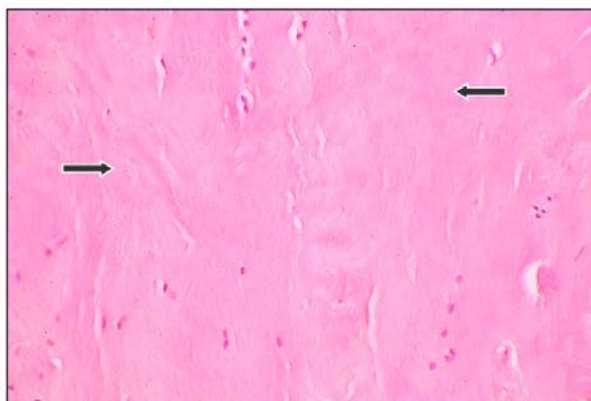


Fig. 3. Large interstitial tendon-necrosis (marked with arrows) in the damaged tendon tissue. Microphotograph of the histopreparation of the proximal end of SST of the patient C., 40 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 150$

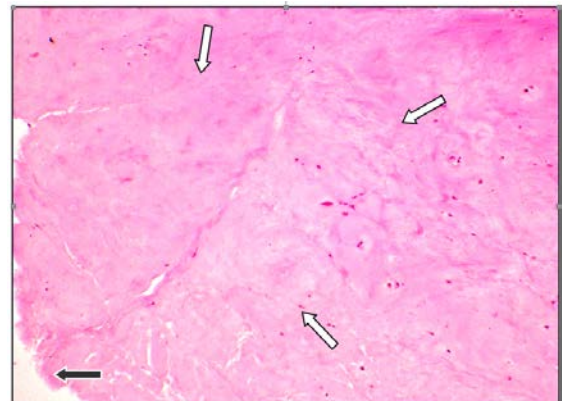


Fig. 4. Focal tendon-necrosis (conditional edges of cell-free areas are marked by white arrows) near the surface of the SST rupture (marked by a black arrow). Microphotograph of histopreparation of the proximal end of SST of patient K., 50 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 75$

An irregular distribution of tendon cells is observed in the damaged tendon tissue. In the places of disarticulation, chaotic arrangement and deformation of tendon bundles, islets of intercellular substance with no viable tendon cells are detected at medium and high magnification of the microscope. We call the absence of islets of tendon cells interstitial tendon necrosis by analogy with interstitial osteonecrosis and chondronecrosis, which occur in various pathologies of bone and cartilage tissues. In case the cell-free area of the tendon occupies an area comparable to that of up to 10 tenocytes, such tendo-necrosis is considered a small interstitial necrosis; if the cell-free area occupies an area larger than that

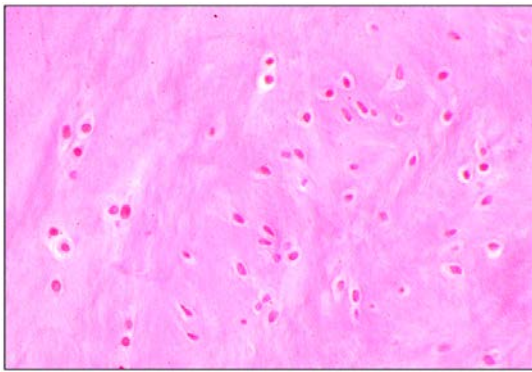


Fig. 5. Tendinous cells, regenerating, with enlarged nuclei and isogenic groups resembling cartilage metaplasia. Microphotograph of the histopreparation of the proximal end of the SST of patient C., 40 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 150$

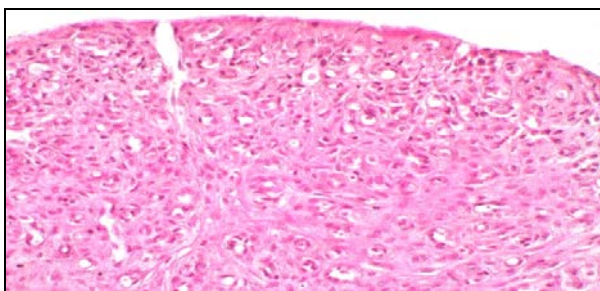


Fig. 7. Angiofibrous (granulation) tissue, which contains many capillary-type vessels and is located along the edge of the tendon. Microphotograph of the histopreparation of the proximal end of SST of the patient F., 55 years old. Hematoxylin and eosin staining. General magnification $\times 150$

corresponding to 10 tenocytes, such necrosis is designated as a large necrosis (Fig. 3). In slices of one biopsy - proximal or distal fragment of the tendon adjacent to the rupture site, a large number of both small and large interstitial tendo-necrosis certainly occurs, but by viewing many microscopic fields of view sequentially, it is possible to assess the number of tendo-necrosis predominant.

In addition to interstitial tendo-necrosis, quite large cell-free areas (up to 1-1.5 mm in size or larger) occur inconstantly in the tendon tissue, especially in tendon sites bordering the SST tear surface - we refer to such changes as focal tendo-necrosis (Fig. 4).

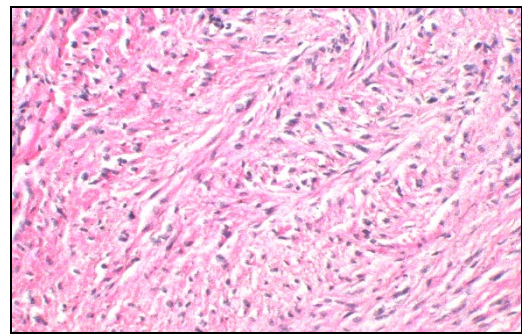


Fig. 6. Fibroblastic thin-fibrous cell proliferates in the tendon tissue, which form chaotically interwoven histostructures. Microphotograph of the histopreparation of the proximal end of the SST of patient M., 48 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 150$

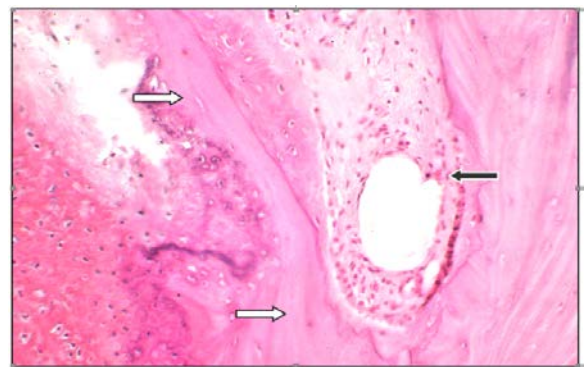


Fig. 8. Interstitial osteonecrosis (indicated by white arrows) and resorption cavity (indicated by black arrow) in the subchondral bone plate; fibrous cartilage of the tendon-bone communication localized on the surface of the bone plate (left photo). Microphotograph of the histopreparation of the distal end of the SST of patient G., 30 years old. Hematoxylin and eosin staining. Total magnification $\times 150$

Sometimes clusters of cells with enlarged rounded nuclei occur among large interstitial tendo-necrosis, sometimes creating small chains and binuclear isogenic groups (Fig. 5).

In the majority of SST biopsy specimens, polymorphic areas of immature fibrous tissue cell proliferation occur among the tendon tissue with signs of damage. The areas of cell proliferation of immature fibrous tissue are not well delineated but vary greatly in size and are located between tendon sections with signs of disorganization of tendon bundles of varying severity (Fig. 6).

Part of such proliferation sites consists of hypovascularized fibrous tissue, and part contains more or less thick-walled blood vessels with well-defined lumen. The degree of maturity of fibrous tissue in these areas varies considerably, including areas of hypervascularized tissue corresponding to granulation tissue (Fig. 7).

Pathological changes are also observed in small fragments of the humerus head and adjacent tissues at the TBJ and articular surface of the head. Thus, small and large interstitial chondronecrosis, cracks, and crevices occur in the fibrous cartilage of the TBJ, and interstitial osteonecrosis and areas of bone remodeling occur in the subchondral bone plate (Fig. 8).

Frequency distribution of cases according to morphometric grading indices. Analysis of the frequency distribution of cases with different severity of morphometric indices (Table 2) revealed that 2/3 of the preparations of the proximal end of the injured tendon showed a low degree of delamination and disarticulation, but the frequency of cases with low and high severity of this index was the same in the preparations of the distal end of the tendon.

Dependencies between clinical and morphometric indices of supraspinous tendon lesions. Analysis of clinical-morphological data (table 3) revealed connections with the largest absolute values and probable values of the association coefficient between the following indicators.

For the proximal fragment of SST:

- "patient gender" – "tendon bundle disorganization" – the relationship is negative. This means that female patients with partial

SST tendon ruptures more often have pathological changes of tendon bundles of high severity than male patients, in which better preserved tendon bundles after injury appear to be more common;

- "history of shoulder tissue trauma" – "immature angiofibrous tissue cell proliferation" – the relationship is positive. This means that in patients with a history of RC tissue trauma, there are significantly more cases in which the tissue of the proximal tendon fragment contains areas of cell proliferation of well vascularized angiofibrous tissue.

For the distal SST fragment:

- "age of the patient during surgery" – "tendon tissue delamination and disarticulation" – the correlation is positive. This means that more than half of patients over 50 years of age have more frequent signs of mechanical damage in the form of delamination, tendon bundle disarticulation, cyst formation, villous-like overgrowths, etc., probably reflecting a greater degree of tendon tissue damage in elderly patients;

- "total symptom duration" – "tendon bundle disorganization" – a negative, medium strength relationship, probably with an error probability $p < 0.05$. This means that more than half of the patients whose symptoms lasted 4 months or more had less tendon bundle disorganization than those with a short duration of symptom manifestation. To a certain extent, this dependence can be explained by the greater severity of reparative changes in the tissue of the distal tendon fragment, which occur in its tissue after injury;

- "functional status of the shoulder joint on the OSS scale" – "disorganization of tendon bundles" – the relationship is negative, of moderate strength, probably with an error probability $p < 0.05$. This means that more than half of the patients whose functional score was less than 28 points were more likely to have a high degree of tendon bundle disorganization in the SST tissue;

- "functional state of the shoulder joint according to the OSS scale" – "tendo-necrosis in the tendon tissue" – the dependence is negative, of medium strength, probably with an error probability $p < 0.05$;

- "Degree of supraspinous tendon injury" – "tendon tissue delamination and disar-

Table 2. *Morphometric gradation indices for the tissue state of the damaged tendon of the rotator cuff area of the shoulder (frequency distribution of cases)*

Names of morphometric semi-quantitative indicators and their degree of expression		Frequency of occurrence of cases of different gradations of severity	
		proximal tendon fragment connected to the supraspinatus muscle	distal tendon fragment connected to the humerus
Delamination and disarticulation of tendon tissue	Low degree: gaps and cavities are absent or narrow and shallow	10/15 66,67 %	5/10 50,00 %
	High degree: there are large gaps and cavities in the tendon tissue	5/15 33,33 %	5/10 50,00 %
Disorganization of tendon bundles	Low degree: tendon tissue is dominated by formed fascicles of tendon fibers	6/15 40,00 %	5/10 50,00 %
	High degree: tendon tissue is dominated by whorls and intertwined fascicles	9/15 60,00 %	5/10 50,00 %
Tendo Necrosis in tendon tissue	Low degree: small interstitial necroses predominate	10/15 66,67 %	7/10 70,00 %
	High degree: large interstitial or focal necrosis predominate	5/15 33,33 %	3/10 30,00 %
Fibroblastic proliferation of immature fibrous tissue	Low degree: fibroblastic proliferators occupy less than 5% of the tendon tissue slice area	6/15 40,00 %	5/10 50,00 %
	High degree: fibroblastic proliferates occupy 5% or more of the tendon tissue slice area	9/15 60,00 %	5/10 50,00 %
Cell proliferation of immature angiofibrous tissue	Low degree:	8/15 53,33 % Areas of angiofibrotic cell proliferation occupy less than 10% of the slice area	4/10 40,00 % Areas of angiofibrotic cell proliferation occupy less than 5% of the slice area
	High degree:	7/15 46,67 % Areas of angiofibrotic cell proliferation occupy 10% or more of the slice area	6/10 60,00 % Areas of proliferation of angiofibrous tissue cells occupy 5% or more of the area of the lesion

ticulation" – the relationship is negative, of moderate strength, probably with an error probability of $p < 0.05$. This means that more than half of the patients with type A2 or B2 SST lesions had low grade tendon delamination and disarticulation. This can probably be explained by the fact that the types of SST

damage according to Snyder reflect the topography and size of the area of SST detachment from its insertion rather than the histological features of the lesion of the structures of the distal tendon fragment, that is, the factors underlying Snyder grading do not determine the tissue condition of the damaged tendon.

Table 3. Dependencies between clinical and morphometric parameters of patients with partial rotator cuff tears of the shoulder (mean values, gradations, and frequencies of occurrence - see Tables 1, 2).

Only pairs of clinical-morphological indicators for which the association coefficient $ha > |0.5|$ was significant were included in the table, and the actual values of Student's test were calculated by the program as the quotient of division ha / Sr , where Sr is the mean error of the association coefficient

Clinical indicators	Morphometric indicators	Pearson's tetrachoric link index (association coefficient) r_a	Estimation of the probability ha by $k = n-1$, the first number is the actual value of Student's t-criterion
Proximal fragment of the supraspinatus tendon . The number of considered pairs of indicator values everywhere was $n = 15$			
Patient gender	Disorganization of tendon bundles	-0,577	2,739 $p < 0,02$
History of trauma to tissues of the shoulder joint	Cell proliferation of immature angiofibrous tissue	+0,764	4,583 $p < 0,001$
Distal fragment of the supraspinatus muscle tendon. The number of considered pairs of index values everywhere was $n = 10$			
Age of the patient at the time of surgery with rotator cuff tissue biopsy	Delamination and disarticulation of tendon tissue	+0,600	2,372 $p < 0,05$
Total age of symptomatology on the shoulder joint side	Disorganization of tendon bundles	-0,600	2,372 $p < 0,05$
Functional status of the shoulder joint before surgery, Oxford Shoulder Score	Disorganization of tendon bundles	-0,600	2,372 $p < 0,05$
Functional status of the shoulder joint before surgery, Oxford Shoulder Score	Tendo-necrosis in tendon tissue	-0,655	2,739 $p < 0,05$
Degree of damage to the tendon of the supraspinatus muscle per Snyder	Delamination and disarticulation of tendon tissue	-0,655	2,739 $p < 0,05$

Discussion of the findings

A normal uninjured tendon has a rather homogeneous structure and consists of a set of tendon fibers closely adjoining each other, between which there are similarly elongated tendon cells (tenocytes) with spindle-shaped normochrome nuclei, which correspond in structure to fibrocytes [12].

Our study revealed a number of characteristic pathological changes that are more or less frequent in the tissues of injured tendons

and reflect different degrees of their mechanical and ischemic damage, as well as the degree of reparative reaction of tendon cells. The pathogenesis of RC ruptures in the bursa area is associated with the action of the following factors: a combination of age-related changes and impaired tendon vascularization, repeated active arm movements above the horizontal level, mechanical damage, and especially - subacromial-tendon conflict [7]. It is also shown that the vast majority of tears

are intratendinous and run parallel to the bundle axis, moreover, despite the presence of granulation tissue with proliferation of vascular cells. Intratendinous tears occur between the superficial and deep layers of the degeneratively altered RC due to displacement of tendon bundles, plays a role in pathogenesis [8].

A biomechanical study on cadaveric tendons revealed that degenerative changes in the tissue where the tear occurred in the TBJ area were more pronounced than in the group where the tear occurred in the middle part of the tendon. A negative correlation was found between the critical tensile stress index and the degree of degenerative changes in the tendon tissue ($r = -0.6$). These data indicate the crucial role of previous degenerative changes in the TBJ area as a factor contributing to RC rupture [9]. The authors emphasize that the larger the size of the tear, the weaker are the signs of inflammation, fibroblast proliferation, vascularization and regeneration [5]. The incidence of muscle atrophy was significantly higher in patients with rupture. Multivariate analysis showed a significant independent association between these two indices, taking into account sex, age, and severity of rupture [10].

In another study, which aimed to assess the correlation between the frequency of recurrent ruptures and the degree of fatty degeneration of the RMF muscles as determined by T2 MRI mapping, it was found that the mean value of the supraspinatus and infraspinatus muscles condition scores in the group with recurrent ruptures was significantly higher than in intact ones. The authors concluded that T2 MRI scores can be useful in predicting recurrent ruptures of the RC [19].

The first four indicators were reliably and independently associated with the fact of a full-thickness rupture of the RC and in combination have a positive prognostic value of 78%, which gives grounds for the relevant patients to have MRI examination of the shoulder joint without resorting to USD [23]. In our clinical and morphological study we developed an original approach allowing us to determine the existing relations, correspondence, conjugation of a number of clinical parameters, on the one hand, and semi-quantitative indicators of pathomorphological

changes in the area of RC injury, on the other hand.

Conclusions

1. In our study material, male patients prevailed among clinical cases of partial SST rupture, those who had undergone shoulder joint tissue trauma and Snyder type A3, B3, A4, B4 injuries.

2. Clinical and pathomorphological examination of the supraspinous muscle tendons, carried out on biopsy and resection material from patients who underwent reconstructive surgery on the tissues of the RC site, established the presence of various pathological changes, are manifestations of dystrophic, mechanically destructive, ischemic and reparative processes.

3. The ratio of cases of higher and lower severity of semi-quantitative morphometric indices slightly differs in the tissues of proximal and distal SST fragments. Thus, the frequency of occurrence of cases of high severity of the indicators "disorganization of tendon bundles" and "fibroblastic proliferation of immature fibrous tissue" prevailed in the proximal fragments of the supraspinatus tendon, the indicator "proliferation of immature angiofibrous tissue cells" - in the distal fragments of the damaged tendon.

4. A number of correlation relationships were established between some clinical parameters, on the one hand, and morphometric indicators of pathological changes in SST, on the other hand, of which some pairs "clinic - morphology" show the highest absolute value and statistical significance of association coefficient parameters. For proximal SST fragments:

- "patient age at surgery" - "tendon tissue delamination and loosening";
- "history of shoulder joint tissue injury" - "disorganization of tendon bundles";
- "history of shoulder joint tissue trauma" - "immature angiofibrous tissue cell proliferation".

For distal SST fragments:

- "age of the patient at the time of surgery" - "delamination and disarticulation of tendon tissue";
- "general age of symptomatology" - "disorganization of tendon bundles";
- "functional status of shoulder joint

on OSS scale" - "disorganization of tendon bundles";
 – "functional status of shoulder joint on OSS scale" - "tendon necrosis in tendon tissue";

– "degree of damage to the tendon of the supraspinatus muscle" - "tendon tissue delamination and disarticulation".

Conflicts of interest: *There are no conflicts of interest to declare.*

References

1. Jeong J.Y., Song S.Y., Yoo J.C. et al. Comparison of outcomes with arthroscopic repair of acute-on-chronic within 6 months and chronic rotator cuff tears // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, - 2017,- Vol. 26(4).- p.648-655. doi: 10.1016/j.jse.2016.09.032.
2. Zumstein M.-A., Lädermann A., Raniga S., Schär M.-O. The biology of rotator cuff healing // *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research*, - 2017,- Vol. 103.- p.S1–S10. doi: 10.1016/j.otsr.2016.11.003.
3. Matthews T.J.W., Hand G.C., Rees J.L. et al. Pathology of the torn rotator cuff tendon. Reduction in potential for repair as tear size increases // *Journal of Bone and Joint Surgery*, - 2006,- Vol. 88-B(4). - p.489-495. doi:10.1302/0301-620X.88B4.16845.
4. Longo U.G., Franceschi F., Ruzzini L. et al. Histopathology of the Supraspinatus Tendon in Rotator Cuff Tears // *American Journal of Sports Medicine*, - 2008,- Vol. 36(3).- p. 533-538. doi: 10.1177/0363546507308549.
5. Longo U.G., Berton A., Khan W.S. et al. Histopathology of rotator cuff tears // *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, - 2011,- Vol. 19(3).- p.227-236. doi: 10.1097/JSA.0b013e318213bccb.
6. Tran G., Cowling P., Smith T. et al. What imaging detected pathologies are associated with shoulder symptoms and their persistence? A systematic literature review // *Arthritis Care Reserch*. 2018. Vol.70(8).- p. 1169-1184. doi:10.1002/acr.23554.
7. Fukuda H., Hamada K., Yamanaka K. Pathology and pathogenesis of bursal-side rotator cuff tears viewed from en bloc histologic sections // *Clinical Orthopaedics and Related Research*, - 1990,- N. 254,- p. 75-80. PMID: 2323150.
8. Fukuda H., Hamada K., Nakajima T., Tomonaga A. Pathology and pathogenesis of the intratendinous tearing of the rotator cuff viewed from en bloc histologic sections // *Clinical Orthopaedics and Related Research*.- 1994, -N.304,- p. 60-67.
9. Sano H., Ishii H., Yeadon A. et al. Degeneration at the insertion weakens the tensile strength of the supraspinatus tendon: a comparative mechanical and histologic study of the bone-tendon complex // *Journal of Orthopaedic Research*, - 1997,- Vol. 15(5),- p. 719-726. doi: 10.1002/jor.1100150514.
10. Barry J.J., Lansdown D.A., Cheung S. et al. The relationship between tear severity, fatty infiltration, and muscle atrophy in the supraspinatus // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, - 2013,- Vol. 22(1).- p. 18-25. doi: 10.1016/j.jse.2011.12.014.
11. Kjær B.H., Juul-Kristensen B., Warming S. et al. Associations between shoulder symptoms and concomitant pathology in patients with traumatic supraspinatus tears // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery International*, - 2020,- Vol. 4(1),- p. 85-90. doi: 10.1016/j.jses.2019.11.001.
12. O'Brien M. *Anatomy of Tendons / Tendon Injuries*. Basic Science and Clinical Medicine / Ed. N. Maffulli, P. Renström, W.B. Leadbetter. London: Springer, 2005,- p. 3-13.
13. Tanaka M., Itoi E., Sato K. et al. Factors related to successful outcome of conservative treatment for rotator cuff tears // *Upsala Journal of Medical Sciences*, - 2010,- Vol. 115(3), p. 193-200. doi: 10.3109/03009734.2010.493246.
14. Millar N.L., Wei A.Q., Molloy T.J. et al. Cytokines and apoptosis in supraspinatus tendinopathy // *Journal of Bone and Joint Surgery*, - 2009,- Vol. 91-B(3),- p.417–424. doi: 10.1302/0301-620X.91B3.21652.
15. Benson R.T., McDonnell S.M., Knowles H.J. et al. Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis // *Journal of Bone and Joint Surgery*, - 2010,- Vol. 92-B(3), - p. 448-53. DOI: 10.1302/0301-620X.92B3.23074.
16. Millar N.L., Hueber A.J., Xu Y. et al. Inflammation is present in early human tendinopathy // *American Journal of Sports Medicine*, - 2010,- Vol. 38(10),- p. 2085–91. doi: 10.1177/0363546510372613.
17. Meyer D.C., Farshad M., Amacker N.A. et al. Quantitative analysis of muscle and tendon retraction in

chronic rotator cuff tears // American Journal of Sports Medicine. 2012,- Vol. 40(3),- p. 606-610. doi: 10.1177/0363546511429778.

18. Snyder S., Karzel R., Getelman M. et al. Shoulder Arthroscopy // Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,- 2014,- 405 pp.
19. Iijima Y., Matsuki K., Hoshika S. et al. Relationship between postoperative retear and preoperative fatty degeneration in large and massive rotator cuff tears: quantitative analysis using T2 mapping // Journal of Shoulder and Elbow Surgery,- 2019,- Vol. 28(8),- p. 1562-67. doi: 10.1016/j.jse.2019.04.036.
20. Haviv B., Rutenberg T.F., Bronak S., Yassin M. Arthroscopic rotator cuff surgery following shoulder trauma improves outcome despite additional pathologies and slow recovery // Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy,- 2018,- Vol. 26,- p. 3804-09. doi:10.1007/s00167-018-4969-4.
21. Chuang H.C., Hong C.K., Hsu K.L. et al. The radiographic morphology of the greater tuberosity is associated with muscle degeneration in patients with symptomatic rotator cuff tears // Journal of Shoulder and Elbow Surgery.- 2019,- Vol. 28(10), p. 1964-70. doi:10.1016/j.jse.2019.03.010.
22. Kawashima K., Sugaya H., Takahashi N. et al. Relationship between the morphology of the greater tuberosity and radiological and clinical outcomes after arthroscopic rotator cuff repair // Journal of Shoulder and Elbow Surgery International. 2021.- Vol. 5(3),- p. 493-499. doi: 10.1016/j.jseint.2020.11.009.
23. Van der Reijden J.J., Nienhuis S.L., Somford M.P. et al. The value of radiographic markers in the diagnostic work-up of rotator cuff tears, an arthroscopic correlated study // Skeletal Radiology.- 2020,- Vol. 49(1),- p. 55-64. doi: 10.1007/s00256-019-03251-8.

Григоровский В.В.¹, Страфун С.С.¹, Аббасов С.М.¹, Богдан С.В.¹, Юрийчук Л.М.²

ГИСТОПАТОЛОГИЯ СУХОЖИЛИЙ, СУХОЖИЛИЙ И КОСТНО-КОСТНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНЫМ РАЗРЫВОМ ВРАЩАТЕЛЬНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА

¹*Научно-исследовательский институт Травматологии и ортопедии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина;* ²*Ивано-Франковская областная клиническая больница, Ивано-Франковск, Украина*

Резюме. В статье представлена информация об исследовании, проведенного на основе материалов пациентов с разрывом вращательной манжеты плеча для изучения взаимосвязи между частотой форм различной степени тяжести и клинико-морфометрических признаков данной патологии.

Изучены половые и возрастные особенности пациентов, клинико-морфологические признаки поражения, степень подвижности основания, степень разрыва сухожилия по Снайдеру.

Выявлены клинико-патоморфологические характеристики сухожилий надостной мышцы, проведенной на биопсийно-резекционном материале от пациентов, которым были выполнены реконструктивные операции на тканях вращательной манжеты, наличие различных патологических изменений, которые проявляются дистрофическими, механически-деструктивными, ишемическими и репаративными процессами. в сухожилиях.

Между некоторыми клиническими показателями, с одной стороны, и морфометрическими показателями патологических изменений сухожилий надостной мышцы - с другой, выявлен ряд зависимостей разной силы, знака и степени значимости. Среди клинических показателей наибольшие значения коэффициента ассоциации выявлены по «возрасту больного», «травме тканей сустава», «удаленности симптоматики», «функциональному состоянию сустава». Среди морфометрических показателей высокие значения коэффициента ассоциации имеют показатели «фибрилляция ткани сухожилия», «дезорганизация пучков сухожилий», «разрастание ангиофиброзной ткани», «сухожильные клинкрозы».

Author for correspondence:

Abbasov Samir Mahammad – graduate student of the Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

E-mail: pr.drsam@yahoo.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.012

Mankovski D.S.

KARDİOCƏRRAHİ ƏMƏLİYYATA MƏRUZ QALMIŞ POSTOPERASİON ENSEFALOPATİYALI XƏSTƏLƏRDƏ RİSK AMİLLƏRİNİN FƏRDİ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Ukrayna Səhiyyə Nazirliyinin “Ürək İnstitutu” Dövlət Müəssisəsi, Kiyev, Ukrayna

Xülasə. Süni qan dövrəni şəraitində kardiocərrahi müdaxilə keçirmiş xəstələrdə klinik-anamnestik amillərin prognostik əhəmiyyəti tədqiq edilmişdir. Bu kateqoriyadan olan xəstələrdə yüksək postoperasion ensefalopatiya riskinin yaranmasının premorbid fonu, serebrovaskulyar autorequlyasiyası və ürəyin nasos funksiyasının vəziyyəti müəyyənləşdirilmişdir. Prognostik potensial nəzərə alınmaqla öyrənilən klinik-anamnestik əlamətlər dərəcələnməmiş, “açıq ürək” üzərində aparılmış planlaşdırılan cərrahi müdaxilə şəraitində xəstələrə nevroloji yardımı təmin etmək məqsədilə postoperasion ensefalopatiyaya ağırlıq dərəcəsinin ölçülməsi baxımından yanaşılmışdır.

Sübut edilmişdir ki, operasiyadan əvvəlki dövrdə xəstədə arterial hipertenziya ilə birgə şəkildə şəkərli diabetə, həmçinin ürəyin sol mədəciyinin atım funksiyası fonunda beyin autorequlyasiyasının pozulmasına postoperasion ensefalopatiyanın formalaşmasının prediktoru kimi baxmaq lazımdır: postoperasion ensefalopatiya riskinin əməliyyatdan əvvəlki dövrdə qiymətləndirilməsi üzrə klinik hadisənin algoritmi nümayiş etdirilmişdir.

Açar sözlər: ensefalopatiya, kardiocərrahlik, süni qan dövrəni, risk amilləri, proqnozlaşdırma algoritmi

Ключевые слова: энцефалопатия, кардиохирургия, искусственное кровообращение, факторы риска, алгоритм прогнозирования

Key words: encephalopathy, cardiac surgery, artificial circulation, risk factors, prediction algorithm

Маньковський Д.С.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

*Государственное учреждение «Институт сердца министерства
здравоохранения Украины», Киев, Украина*

Определён прогностический потенциал клинко-анамнестических факторов постоперационной энцефалопатии при проведении кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Продемонстрировано влияние преморбидного фона и функционального состояния цереброваскулярной ауторегуляции и насосной функции сердца в формировании высокого риска постоперационной энцефалопатии у данной категории пациентов. С учётом прогностического потенциала выполнено ранжирование изученных клинко-анамнестических признаков и обоснован угрозомерический подход относительно формирования постоперационной энцефалопатии для обеспечения неврологического сопровождения пациентов с кардиохирургическими вмешательствами на «открытом сердце» и, на этой основе, разработан скрининговый алгоритм для оценивания персонализированного риска постоперационной энцефалопатии при планировании кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Доказано, что наличие в предоперационном периоде артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом, а также нарушение церебральной ауторегуляции на фоне снижения фракции выброса левого желудочка сердца следует рассматривать в качестве неблагоприятных предикторов формирования

Диагностика энцефалопатии в большинстве случаев определяется причиной или особенными условиями нарушения функций головного мозга. В то же время выполнение кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения создает высокие риски повреждения гематоэнцефалического барьера с формированием гипоксически-ишемических повреждений (ГИП) головного мозга в виде послеоперационной энцефалопатии (ПЭ) [1-3]. Данные обстоятельства служат предметом дискуссий относительно выбора кардиохирургических вмешательств без искусственного кровообращения и определяют потребность в обосновании инструментария трансоперационного неврологического сопровождения пациентов с кардиохирургическими вмешательствами [4, 5].

Вариантом решения в разработке трансоперационного неврологического сопровождения является обоснование многофакторных оценок риска в дооперационном периоде с учётом возможных факторов риска, таких как: артериальная гипертензия, атеросклероз аорты и брахиоцефальных артерий [6], сопутствующий сахарный диабет [7-10], ожирение [11], курение и прочие [12]. При этом, остается неизученным прогностический потенциал многих факторов риска [13] и недостаточно стандартизированной процедура его оценки при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением.

Цель исследования состояла в определении прогностического потенциала факторов риска послеоперационной энцефалопатии с обоснованием персонифицированного алгоритма дооперационной оценки его риска при кардиохирургических вмешательствах с применением искусственного кровообращения.

Материал и методы исследований. Исследование выполнено на клинической базе ГУ «Институт сердца МЗ Украины» с использованием первичных материалов о выполненных кардиохирургических вмешательствах с применением искусственного кровообращения за

2015-2020 г; задействовано две группы пациентов: в первой ($n_1=93$) – пациенты, у которых диагностирована ПЭ, во второй ($n_2=93$) – пациенты без ГИП головного мозга. Группы сформированы по методу «копи-пара» с учётом признаков: пол, возраст, вид кардиохирургических вмешательств. В исследовании использованы данные рутинного неврологического, инструментальных и лабораторных обследований на этапах кардиохирургических вмешательств с заполнением специально разработанной тематической «Карты экспертной оценки неврологического сопровождения кардиохирургического пациента». Послеоперационная оценка неврологического статуса, включая диагностику возможных ГИП головного мозга, что выполнено в соответствии с клиническими протоколами [14].

В процессе исследования выполнен анализ следующих клиничко-анамнестических факторов (КАФ): уровень гемоглобина периферической крови (КАФ₁), наличие ранее перенесенной закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) (КАФ₂), значение фракции ФВ_{лж} (КАФ₃), наличие «немых» изменений головного мозга по данным компьютерной или магниторезонансной томографии (КАФ₄), искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) в анамнезе (КАФ₅), наличие АГ (КАФ₆), наличие стеноза сонных артерий (КАФ₇), нарушений церебральной ауторегуляции (КАФ₈), энцефалопатии (КАФ₉), атероматоза восходящей дуги аорты (КАФ₁₀), вертебро-базиллярной недостаточности (КАФ₁₁), курения (КАФ₁₂), хронической болезни почек (КАФ₁₃), асимметрии кровенаполнения головного мозга (КАФ₁₄), избыточной массы тела (КАФ₁₅), варикозной болезни (КАФ₁₆), сахарного диабета (КАФ₁₇), инсульта или инфаркта в анамнезе (КАФ₁₈), фибрилляции предсердий (КАФ₁₉), аномалий соматотипа кардиохирургических вмешательств (КАФ₂₀), ранее перенесенных (КАФ₂₁), инфекционного эндокардита (КАФ₂₂), уровня оксигенации головного мозга (КАФ₂₃), хронических заболеваний лёгких (КАФ₂₄), кардиогенного шока в анамнезе (КАФ₂₅), лёгких когнитивных нарушений (КАФ₂₆). При выполнении исследования применены известные методы медицинской статистики и клинической информатики: количественный анализ, математико-статистические, в частности: вариационную статистику, вероятностное распределение клинических, биохимических и биофизических

признаков с оценкой достоверности полученных результатов. В качестве базовых критериев оценки диагностической ценности и прогностического значения КАФ использованы показатели: частоты, силы влияния фактора (η^2 , %) его общей информативности (I; бит) и прогностические коэффициенты (ПК, пат) рассчитываемые по стандартной методике с использованием адаптированной в компьютерной среде "EXCEL" программы.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе частоты КАФ выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия между пациентами сравниваемых групп, факторы – ранжированы по показателю общей информативности, первые 10 – описаны нами ниже и включены в алгоритм прогнозирования (табл. 1).

Таблица 1. Частота, диагностическая ценность и прогностическое значение клинико-anamнестических факторов при послеоперационной энцефалопатии

Клинико-anamнестические факторы (в ранговой последовательности) и их градации			Кардиохирургические пациенты				ПК, пат	I, бит	
			с ПЭ (n ₁ =93)		без ГИП ГМ (n ₂ =93)				
			абс.	(P±m)%	абс.	(P±m)%			
КАФ ₆	Артериальная гипертензия		есть	58	62,4±5,0	21	22,6±4,3	+4,4	0,878
			нет	35	37,6±5,0	72	77,4±4,3	-3,1	0,623
	η ² = 16,0%	p<0,001	всего	93	100,0	93	100,0	-	1,501
КАФ ₂	ЗЧМТ в анамнезе		есть	39	41,9±5,1	10	10,8±3,2	+5,9	0,922
			нет	54	58,1±5,1	83	89,2±3,2	-1,8	0,292
	η ² =12,0 %	p<0,001	всего	93	100,0	93	100,0	-	1,213
КАФ ₂₆	Лёгкие когнитивные нарушения		есть	68	73,1±4,6	34	36,6±5,0	+3,0	0,550
			нет	25	26,9±4,6	59	63,4±5,0	-3,8	0,682
	η ² =13,0%	p=0,0001	всего	93	100,0	93	100,0	-	1,232
КАФ ₁₇	Сахарный диабет, 2 тип		есть	34	36,6±5,0	9	9,7±3,1	+5,7	0,776
			нет	59	63,4±5,0	84	90,3±3,1	-1,5	0,206
	η ² =10,0%	p<0,001	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,982
КАФ ₈	Расстройства мозговой ауторегуляции		есть	27	29,0±4,7	8	8,6±2,9	+5,2	0,540
			нет	66	71,0±4,7	85	91,4±2,9	-1,1	0,112
	η ² =6,0%	p<0,001	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,652
КАФ ₃	Фракция выброса левого желудочка, %		< 30	21	22,6±4,3	9	9,7±3,1	+3,6	0,237
			30-40	31	33,3±4,9	21	22,6±4,3	+1,7	0,091
			>40	41	44,1±5,1	63	67,7±4,8	-1,9	0,220
	η ² =5,0%	p=0,003	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,548
КАФ ₄	«Немые» изменения ГМ: нейровизуализация		есть	29	31,2±4,8	10	12,0±3,6	+4,1	0,395
			нет	64	68,8±4,8	73	88,0±3,6	-1,1	0,102
	η ² =5,0%	p=0,002	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,497
КАФ ₁₈	Инсульт / инфаркт в анамнезе		есть	11	11,8±3,3	2	2,2±1,5	+7,4	0,358
			нет	82	88,2±3,3	91	97,8±1,5	-0,4	0,022
	η ² =3,0%	p=0,010	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,380
КАФ ₂₁	Операции с ИК в анамнезе		есть	11	11,8±3,3	2	2,2±1,5	+7,4	0,358
			нет	82	88,2±3,3	91	97,8±1,5	-0,4	0,022
	η ² =3,0%	p=0,010	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,380
КАФ ₂₄	Хронические заболевания лёгких		есть	29	31,2±4,8	13	14,0±3,6	+3,5	0,300
			нет	64	68,8±4,8	80	86,0±3,6	-0,9	0,079
	η ² =4,0%	p=0,005	всего	93	100,0	93	100,0	-	0,379

Прим.: $P \pm m$ – показатель частоты фактора и его средняя ошибка (%); I – диагностическая ценность / информативность фактора (бит); η^2 – сила влияния фактора на разнообразие групп (%); p – достоверность различия между группами по Стьюденту; ПК – прогностический коэффициент (пат).

Установлено, что наличие АГ (КАФ₆) в дооперационном периоде является значимым ($p < 0,001$) фактором формирования ПЭ; так, зарегистрировано достоверно большую частоту АГ в группе пациентов с ПЭ, в сравнении с пациентами без ГИП головного мозга в послеоперационном периоде (соответственно у $(62,4 \pm 5,0)\%$ и $(22,6 \pm 4,3)\%$ лиц). Общая информативность этого клинко-анамнестического признака составляет $I = 1,501$ бит, тогда как сила влияния фактора - $\eta^2 = 16,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии АГ - $ПК^+ = +4,4$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -3,1$ пат.

В дооперационном периоде наличие легких когнитивных нарушений (КАФ₂₆) диагностировано достоверно ($p < 0,001$) и вдвое чаще среди больных с ПЭ, чем среди пациентов без ГИП головного мозга (соответственно $(73,1 \pm 4,6)\%$ и $(36,6 \pm 5,0)\%$, общая информативность этого клинко-анамнестического признака - $I = 1,232$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп - $\eta^2 = 13,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₂₆ - $ПК^+ = +3,0$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -3,8$ пат.

Наличие ЗЧМТ в анамнезе (КАФ₂) зарегистрировано достоверно ($p < 0,001$) чаще среди больных с ПЭ, чем среди пациентов без ГИП (соответственно $(41,9 \pm 5,1)\%$ и $(10,8 \pm 3,2)\%$) общая информативность этого клинко-анамнестического признака - $I = 1,213$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 12,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии ЗЧМТ - $ПК^+ = +5,9$ пат, при отсутствии $ПК^- = -1,8$ пат.

Прогностически неблагоприятным по формированию ПЭ выявлено наличие у пациента сахарного диабета (КАФ₁₇), что зарегистрировано достоверно ($p < 0,001$) чаще среди больных с ПЭ, чем среди пациентов без ГИП (соответственно $(36,6 \pm 5,0)\%$ и $(9,7 \pm 3,1)\%$); общая информативность этого фактора $I = 0,982$ бит, тогда как сила его влияния на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 10,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₁₇ - $ПК^+ = +5,7$ пат, при отсутствии $ПК^- = 1,5$ пат.

Выяснено, что наличие нарушенной це-

ребральной ауторегуляции (КАФ₈) в дооперационном периоде является значимым ($p < 0,001$) фактором риска формирования ПЭ; так, зарегистрировано достоверно большую частоту КАФ₈ в группе больных с ПЭ, по сравнению с пациентами без ГИП в послеоперационном периоде (соответственно $(29,0 \pm 4,7)\%$ и $(8,6 \pm 2,9)\%$). Информативность этого признака составляет $I = 0,652$ бит, тогда как сила его влияния на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 6,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₈ составляет $ПК^+ = +5,2$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -1,1$ пат.

Установлено, что показатель фракции выброса левого желудочка (КАФ₃) в дооперационном периоде является значимым ($p < 0,001$) фактором риска ПЭ; так, зарегистрировано достоверно большую частоту лиц с ФВ_{ЛЖ} менее 30,0% в группе больных с ГИП, по сравнению с пациентами без ГИП в послеоперационном периоде (соответственно $(22,6 \pm 4,3)\%$ и $(9,7 \pm 3,1)\%$ человек). Кроме того, аналогично, среди пациентов с ПЭ достоверно больше было лиц с ФВ_{ЛЖ} в пределах $(30,0 \div 40,0)\%$. В то же время, среди пациентов без ГИП, по сравнению с больными с ПЭ, достоверно ($p < 0,001$) превалировали больные с ФВ_{ЛЖ} более 40,0% (соответственно $(67,7 \pm 4,8)\%$ и $(44,1 \pm 5,1)\%$ человек). Информативность этого признака составляет $I = 0,548$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 5,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии ФВ_{ЛЖ} менее 30,0% составляет $ПК^+ = +3,6$ пат, при наличии ФВ_{ЛЖ} более 40,0% составляет $ПК^- = -1,9$ пат.

При инструментальном плановом обследовании (КТ, МРТ) в дооперационном периоде «немые» изменения головного мозга (КАФ₄) диагностированы значительно ($p < 0,001$) чаще среди лиц с ПЭ, чем среди пациентов без значимых ГИП головного мозга (соответственно $(31,2 \pm 4,8)\%$ и $(12,0 \pm 3,6)\%$ человек). Информативность этого признака составляет $I = 0,497$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 5,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₄ составляет $ПК^+ = +4,1$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -1,1$ пат.

При сравнительном анализе частоты перенесенных инсультов выяснено, что наличие в анамнезе инсульта головного мозга (КАФ₁₈) в дооперационном периоде является значимым ($p < 0,01$) фактором риска ПЭ; зарегистрировано достоверно большую частоту КАФ₁₈ в группе больных с ПЭ, по сравнению с пациентами без ГИП в послеоперационном периоде (соответственно $(11,8 \pm 3,3)\%$ и $(2,2 \pm 1,5)\%$). Информативность этого признака составляет $I = 0,380$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 3,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии ранее перенесенного инсульта - $ПК^+ = + 7,4$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -0,4$ пат.

Аналогично, при сравнительном анализе частоты ранее перенесенных операций с использованием ИК выяснено, что наличие КАФ₂₁ в дооперационном периоде является значимым ($p < 0,01$) фактором риска формирования ПЭ; так, зарегистрировано достоверно большую частоту КАФ₂₁ в группе больных с ПЭ, по сравнению с па-

циентами без ГИП в послеоперационном периоде (соответственно $(11,8 \pm 3,3)\%$ и $(2,2 \pm 1,5)\%$). Информативность этого признака составляет $I = 0,380$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп - $\eta^2 = 3,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₂₁ составляет $ПК^+ = + 7,4$ пат, при отсутствии - $ПК^- = -0,4$ пат.

Прогностически неблагоприятным по формированию ПЭ выявлено наличие у пациента хронических заболеваний бронхолегочной системы (хронического obstructивного заболевания легких, хронического бронхита; КАФ₂₄), что зарегистрировано достоверно ($p < 0,005$) и вдвое чаще среди больных с ПЭ, чем среди пациентов без ГИП (соответственно $(31,2 \pm 4,8)\%$ и $(14,0 \pm 3,6)\%$); общая информативность этого признака $I = 0,379$ бит, тогда как сила влияния фактора на расхождение двух групп составляет $\eta^2 = 4,0\%$, а прогностические коэффициенты: при наличии КАФ₂₄ - $ПК^+ = + 3,5$ пат, при отсутствии $ПК^- = -0,9$ пат.

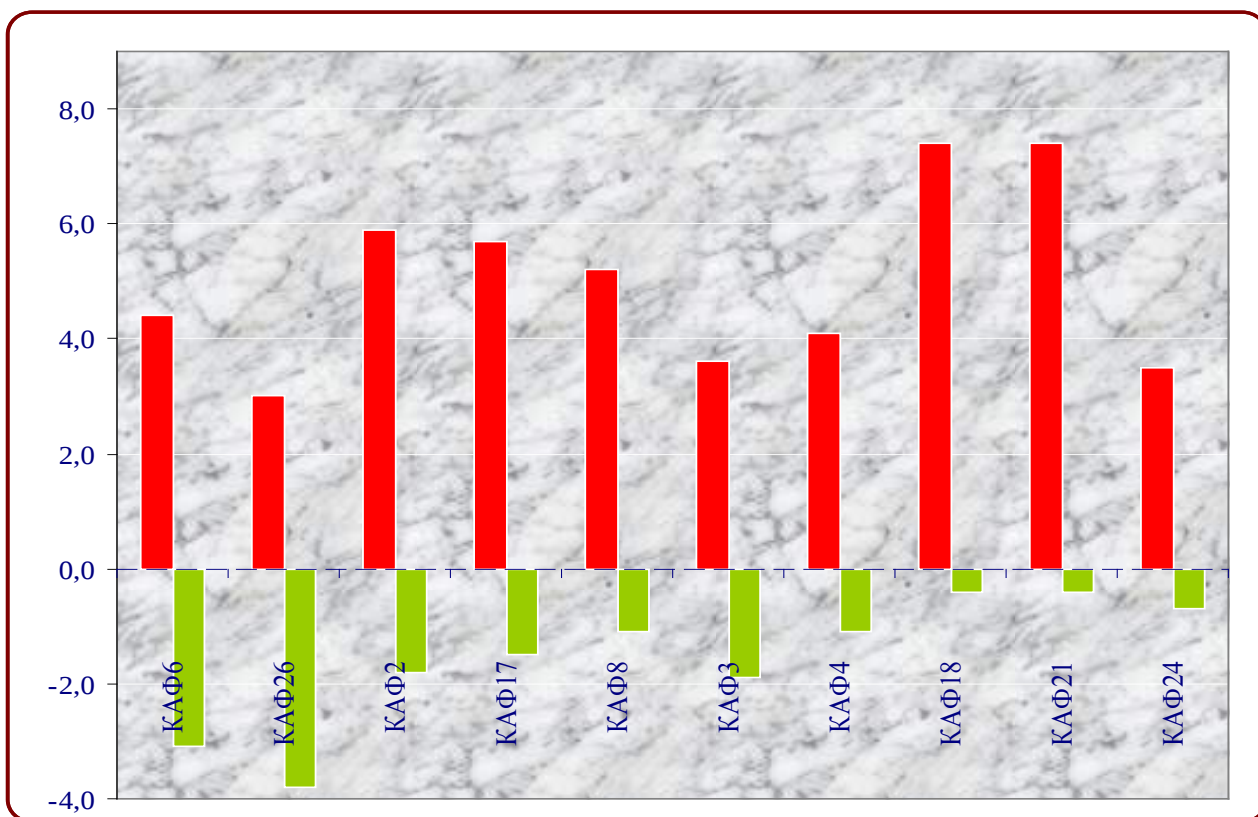


Рис. 1. Прогностический потенциал (пат) достоверных ($p < 0,01$) и информативных ($I > 0,350$ бит) факторов риска послеоперационной энцефалопатии при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения

Таким образом, КАФ являются влияющей причиной формирования ПЭ при кардиохирургических вмешательствах с использованием искусственного кровообращения, в частности выявлены достоверные различия между группой пациентов с ПЭ и группой пациентов без ГИП после проведения кардиохирургических вмешательств по 26 исследованным факторам.

Полученные данные относительно прогностического потенциала изученных КАФ позволили комплексно подойти к вопросу оценивания персонифицированного риска ПЭ у пациентов в дооперационном периоде - при планировании кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения (табл. 2).

Таблица 2. Алгоритм предоперационной оценки риска послеоперационной энцефалопатии при планировании кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения

I, бит	Клинико-анамнестические факторы	Прогностические коэффициенты	
		критерий	ПК, пат
1,501	КАФ ₆ : артериальная гипертензия	есть	+4,4
		нет	-3,1
1,232	КАФ ₂₆ : наличие когнитивных нарушений	есть	+3,0
		нет	-3,8
1,213	КАФ ₂ : ЗЧМТ в анамнезе	есть	+5,9
		нет	-1,8
0,972	КАФ ₁₇ : сахарный диабет, 2 тип	есть	+5,7
		нет	-1,5
0,652	КАФ ₈ : нарушение церебральной ауторегуляции	есть	+5,2
		нет	-1,1
0,548	КАФ ₃ : фракция выброса левого желудочка, %	< 30	+3,6
		30-40	+1,7
		>40	-1,9
0,497	КАФ ₄ : «немые» изменения ГМ: по данным методов нейровизуализации	есть	+4,1
		нет	-1,1
0,380	КАФ ₁₈ : инсульт / инфаркт ГМ в анамнезе	есть	+7,4
		нет	-0,4
0,380	КАФ ₂₁ : операции с ИК в анамнезе	есть	+7,4
		нет	-0,4
0,379	КАФ ₂₄ : хронические заболевания лёгких	есть	+3,5

Пример применения алгоритма. Пациент Ю., 59 лет, на этапе планирования кардиохирургических вмешательств с ИК, при анализе истории болезни и результатов клинико-анамнестического обследования выявлено: наличие АГ (ПК=+4,4), лёгких когнитивных нарушений (ПК=+3,0; прогностическая сумма (ПС) составляет ПС=+4,4+3,0=+7,3 пат), в анамнезе – отсутствует ЗЧМТ (ПК=-1,8; ПС=+7,3-1,8=5,5 пат) и сахарный диабет (ПК=-1,5; ПС=+5,5 – 1,5=4,0 пат), однако при инструментальном обследовании выявлено

наличие нарушений церебральной ауторегуляции (ПК=+5,2; ПС=+4,0+5,2=+9,2 пат) и снижение ФВ_{ЛЖ} менее 30% (ПК=+3,6; ПС=+9,2+3,6=+12,8 пат), а также - «немые» изменения головного мозга при нейровизуализации (ПК=+4,1; ПС=+12,8+4,1=+16,9 пат). Процесс прогнозирования – приостановлен, поскольку достигнута прогностически значимая сумма (ПС>+13,0), что позволяет с вероятностью не менее 95,0% прогнозировать высокий риск ПЭ в случае кардиохирургических вмешательств с искусственным крово-

обращением.

Процесс прогнозирования, согласно применяемой методике последовательного анализа Вальда в модификации Е.В.Гублера [15], – приостановлен, поскольку достигнута прогностически значимая сумма ($ПС > +13,0$), что позволяет с вероятностью не менее 95,0% (ошибки первого и второго рода составляют менее 5,0%) прогнозировать возникновение ПЭ в случае выполнения кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения. Исходя из полученного результата и используя разработанную нами визуально-аналоговую шкалу, у конкретного пациента риск мозгового инсульта в предоперационном периоде оценен как высокий.

Исходя из полученного результата и используя разработанную нами визуально-аналоговую шкалу оценки персонализированного результата прогнозирования ПЭ, у конкретного пациента риск мозгового инсульта в предоперационном периоде оценен как высокий. При этом согласно данной шкале определяли риск ПЭ как: - низкий – при $ПС_{\min} \leq -13,0$; - неопределяемый – при $-13,0 > ПС < +13,0$; высокий – при $ПС_{\max} \geq +13,0$.

Исходя из приведенных в алгоритме маркеров риска ПЭ, нами условно выделены два прогностически неблагоприятных синдрома:

- *психосоматический*: наличие АГ в сочетании с сахарным диабетом;
- *сосудистой дисфункции*: нарушение церебральной ауторегуляции в сочетании со снижением фракции выброса левого желудочка менее 30,0%;

Перспективы дальнейших исследований должны быть направлены на изучение клинической эффективности использова-

ния алгоритма прогнозирования ПЭ в предоперационном периоде кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения.

Выводы

1. Выделены достоверные и прогностически значимые факторы риска ПЭ для пациентов кардиохирургического профиля, показана их информативность и определены прогностические коэффициенты.
2. Продemonстрировано влияние преморбидного фона и функционального состояния цереброваскулярной ауторегуляции и насосной функции сердца в формировании высокого риска ПЭ у этой категории пациентов.
3. Выполнено ранжирование изученных КАФ с учётом прогностического потенциала и обоснован угрозометрический подход относительно формирования ПЭ для обеспечения неврологического сопровождения пациентов с кардиохирургических вмешательств на «открытом сердце» и, на этой основе, разработан скрининговый алгоритм для оценивания персонализированного риска ПЭ при планировании кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения.
4. Доказано, что наличие в предоперационном периоде АГ в сочетании с сахарным диабетом, а также нарушение церебральной ауторегуляции на фоне снижения ФВ_{ЛЖ} менее 30,0% следует рассматривать в качестве неблагоприятных предикторов формирования ПЭ у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами с использованием искусственного кровообращения. Продemonстрирован клинический случай применения алгоритма предоперационной оценки риска ПЭ.

References

1. Raffa G.M., Luca A., Badhwar V., Pilato M. International participation in the Society of Thoracic Surgeons database improves outcomes: initial Italian experience // Ann Thorac Surg. 2016;101(5):2028–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.09.030>
2. Raffa G.M., Kowalewski M., Brodie D., Ogino M., Whitman G., Meani P. et al. Meta-analysis of peripheral or central Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy and non-Postcardiotomy shock // Ann Thorac Surg. 2019 Jan;107(1):311–321. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.05.063>

3. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O. et al. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2020. – Vol. 19 (4). – P. 722-729. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjms.v19i4.46632>
4. Gerasimenko L., Sid E., Lychko V. Characteristics of changes in cognitive functions of the patients with hypertensive disease // *Georgian medical news*. – 2017. 272: 80–86.
5. Kamyshnyi A., Krynytska I., Matskevych V. et al. Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with covid-19 pathology // *International Journal of Hypertension*. 2020. 801936 doi: 10.1155/2020/8019360
6. Vasylchenko V.S., Korol, L.V., Kuchmenko, O.B., Stepanova, N.M. The oxidative status in patients with chronic kidney disease // *Ukrainian Biochemical Journal*. – 2020. - № 92(5). - P. 70–77.
7. Chernatska O., Demikhova N., Rudenko T., Demikhov A. Assesment of the lipid profile correction in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus // *Azerbaijan Medical Journal*. – 2019. - №1. – P. 95-99.
8. Demikhova N., Cherkashyna L., Chernatska O. et al. The relationship between lipid metabolism and albuminuria level with single nucleotide polymorphism -204a>c [rs 3808607] CYP7A1 gene in patients with 2 type diabetes mellitus and diabetic nephropathy // *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. – 2019. - № 26(3). - P. 253-261. doi: <https://doi.org/10.2478/rjdnmd-2019-0026>
9. Teslyk T., Yarmolenko O., Bumeister V. et al. The remodeling of lungs under the influence of alloxan-induced hyperglycemia // *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. – 2020. - №27(1). – P.45-49. DOI: <https://doi.org/10.46389/rjd-2020-1008>
10. Barchan G.S., Cherkashyna L.V., Shklyar A.S. et al. Immune disorders in recurrent respiratory infections on the background of undifferentiated connective tissue dysplasia // *Azerbaijan Medical Journal*. – 2020. – № 1. – P.10-17. DOI: <https://doi.org/10.34921/amj.2020.27.15.002>
11. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R., Edwards F.H., Ewy G.A., Gardner T.J. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) // *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):e213–e310 [Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1377] <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.021>
12. Hueb W., Lopes N.H., Pereira A.C., Hueb A.C., Soares P.R., Favarato D. et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting // *The MASS III Trial. Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S48–S52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924258>
13. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting effect of age and comorbidities / Charlotte Me'rie, Lars Køber, Peter Skov Olsen [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 38-43.
14. Unifikovannyi klinichnyy protokol medychnoyi dopomohy pry ishemichnomu insul'ti // *Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 03.08.2012r. №602* [Unified clinical protocol of medical care for ischemic stroke // Order of the Ministry of Health of Ukraine from 03.08.2012. №602.].
15. Gubler Ye.V. Bolezn' kak protsess avariynogo regulirovaniya v zhivom organizme [Disease as a process of emergency regulation in a living organism]. Moskva: Bionika [Moscow: Bionika], 1965. - p.460-463.

Mankovskiy D.S.

PERSONAL EVALUATION OF RISK FACTORS IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE ENCEPHALOPATHY DURING CARDIOSURGICAL INTERVENTIONS

State institution Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. The prognostic potential of clinical and anamnestic factors of postoperative encephalopathy during cardiac surgery using artificial circulation was determined. The influence of the premorbid background and the functional state of cerebrovascular autoregulation and the pumping function of the heart in the formation of a high risk of postoperative encephalopathy in this category

of patients has been demonstrated. Taking into account the prognostic potential, the ranking of the studied clinical and anamnestic signs ones was performed and a threatometric approach was substantiated regarding the formation of postoperative encephalopathy to provide neurological support for patients with cardiac surgery on the "open heart" and, on this basis, a screening algorithm was developed to assess the personalized risk of postoperative encephalopathy when planning cardiac surgery. using artificial circulation. It has been proven that the presence in the preoperative period of arterial hypertension in combination with diabetes mellitus, as well as impaired cerebral autoregulation against the background of a decrease in the left ventricular ejection fraction of the heart should be considered as unfavorable predictors of the formation of postoperative encephalopathy; demonstrated a clinical case of using the preoperative risk assessment algorithm for postoperative encephalopathy.

Автор для корреспонденции:

Маньковский Дмитрий Станиславович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики патологии сердца и магистральных сосудов Государственного учреждения «Институт сердца министерства здравоохранения Украины», Киев, Украина

E-mail: mds.anest7777@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.013

Mirzəzadə V.A., Sultanova S.S., Əliyeva A.Z., İsmayılova S.M., Hüseynova N.N.

ŞƏKƏRLİ DİABET VƏ PREDİABETİN SKRİNİNQİ ÜÇÜN HESABLANMIŞ ACQARINA QLÜKOZA İNDEKSİ

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun
Terapiya kafedrası, Bakı

Məqalədə şəkərli diabet (ŞD) və prediabetin skriningi üçün yeni göstərici olan acqarına qlükoza indeksi (AQ indeksi) hazırlamaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata 182 nəfər 20-79 yaş aralığında şəxs (46 kişi, 136 qadın) cəlb edilmiş və onlar təsadüfi seçim əsasında 2 bərabər qrupa bölünmüşdür: əsas (təlim) qrup (91 nəfər; 23 kişi, 68 qadın) və kontrol qrup (91 nəfər; 23 kişi, 68 qadın). Hər bir şəxsə anamnestik və antropometrik məlumatlar qeydə alınmış, laborator müayinələrdən acqarına qlükoza, qlikohemoqlobin təyin edilmiş, 2 saatlıq oral qlükoza-tolerantlıq testi (75 q qlükoza yükü ilə) aparılmışdır. Təlim qrupunun məlumatları əsasında ümumi 288 əlamətin təhlili aparılmış və çoxsaylı xətti regressiya üsulu ilə AQ indeksi hesablanmışdır. İnformativliyi daha yüksək olan əlamətlərə yaş, bel çevrəsi, bədən kütləsi indeksi, sistolik və diastolik arterial təzyiq, anamnezdə arterial hipertenziya, anamnezdə hestasion diabet, fiziki aktivlik səviyyəsi, birinci dərəcəli qohumlarda ŞD-nin rastgəlmə tezliyi aid edilmişdir. Kontrol qrup işlənilib hazırlanmış metodologiya üzərində obyektiv nəzarət məqsədi daşımışdır. Laborator müayinə nəticəsində əldə edilən real acqarına qlükoza və AQ indeksi arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya hər iki qrupda (təlim qrupu; $r=0,52$; $p<0,001$) (kontrol qrup; $r=0,41$; $p<0,001$) əldə olunmuşdur. Müəlliflərin təklif etdiyi yeni göstəricinin dəyərləri real acqarına qlükoza ilə korrelyasiya təşkil etmişdir. 125 mq/dl kəsişmə nöqtəsinin istifadəsi ŞD xəstələrinin 100%-ni, prediabet halının 67,4%-ni, normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxslərin 83%-ni aşkar etməyə imkan vermişdir.

Açar sözlər: skrining üçün hesablanmış acqarına qlükoza indeksi, prediabet, şəkərli diabet

Ключевые слова: индекс глюкозы натощак рассчитанный для скрининга, предиабет, сахарный диабет

Key words: fasting glucose index calculated for screening, prediabetes, diabetes mellitus

Şəkərli diabetin (ŞD) yayılmasının və ağırlaşmalarının kəskin şəkildə artması bu xəstəliyin ağırlıq səviyyəsinin də hədsiz dərəcədə yüksəlməsinə səbəb olur [1]. Prediabet – ŞD-nin inkişafında əsas mərhələdir. ABŞ-da hər üç nəfərdən biri prediabetdən əziyyət çəkir [1, 2]. Diabetik makrovaskulyar, mikrovaskulyar [3] və nevroloji [4] ağırlaşmalar artıq prediabet mərhələsində müşahidə edilməyə başlayır. Ümidverici amil odur ki, prediabet zamanı normal qlükoza mübadiləsinə geri qayıtmaq mümkün olur, buna da ilk növbədə həyat tərzinin dəyişdirilməsi və/və ya farmakoloji müdaxilə nəticəsində nail olmaq mümkündür [5].

ŞD-nin erkən diaqnostikası bu xəstəliyin skriningi nəticəsində mümkün olur [6]. ŞD və

prediabetin aşkarlanmasında laborator müayinələr məsrəfli olduğundan, iqtisadi tərəfdən əlverişli sayılan bir sıra sorğu anketləri mövcuddur [2, 7-9]. Bu tədqiqat işinin məqsədi laborator göstəricilər, anamnestik, antropometrik məlumatlar əsasında sorğu anketlərindəki suallardan istifadə etməklə ŞD və prediabetin diaqnostikası üçün yeni göstəricinin işləyib hazırlamaqdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat işini həyata keçirmək məqsədilə Azərbaycan Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyasının (AEDTTA) məlumat bazası əsasında seçmə qrup yaradılmışdır. Ümumi qrupa 20-79 yaş aralığında olan 182 şəxs (46 kişi, 136 qadın) daxil edilmiş və aşağıdakı zəruri müayinələrdən keçmişlər:

- ŞD-nin diaqnostikası məqsədlə American Diabetes Association-ın təqdim etdiyi ADA [2], Canadian Diabetes Association-ın təqdim etdiyi CANRISK [7], Finnish Diabetes Association-ın təqdim etdiyi FINDRISC [8], Australian Diabetes Society-nin təqdim etdiyi AUSDRISK [9] sorğu anketləri doldurulmuşdur.
- Antropometrik göstəricilərdən: boy, kütlə, bel çevrəsi qeydə alınmış, bədən kütləsi indeksi – kütlənin (kq) boy uzunluğunun kvadratına (m²) bölünməsi ilə hesablanmış və Dünya Səhiyyə Təşkilatının təsnifatı ilə qiymətləndirilmişdir [10].
- Tibb müəssisəsində arterial təzyiq ölçülmüşdür.
- Laborator müayinələrdən: qlikohemoqlobin (HbA_{1c}) səviyyəsinin SDA1c Care (SD biosensor, Koreya) vasitəsilə, venoz qanda acqarına qlükoza səviyyəsi və 2 saatlıq oral qlükoza tolerantlıq testindən (75 q qlükoza yükləməsi) sonrakı qlükoza səviyyəsi Precision PCx Medi Sense (Abbott, ABŞ) vasitəsilə ölçülmüşdür.

ŞD və prediabetin diaqnostikası AEDTTA-nın müzakirələr məqsədilə təklif etdiyi və 1-ci cədvəldə qeyd olunmuş standartları əsasında həyata keçirilmişdir [11, 12]. Müayinələrin nəticəsində 36 pasiyentdə ŞD, 46 pasiyentdə isə prediabet (PD) aşkarlanmış, 100 nəfərdə qlükoza mübadiləsinin pozulması aşkar edilməmişdir.

Həm sadə əlamətlər, həm də onların kombinasiyaları təhlil edilmiş və ümumi olaraq 288 əlamətin təhlili aparılmışdır. Bunun nəticəsində, hesablanmış AQ indeksinin diaqnostikası üçün informativliyi daha yüksək olan əlamətlər müəyyən edilmişdir. Bunlara yaş, bel çevrəsi, bədən kütləsi indeksi, sistolik və diastolik arterial təzyiq, anamnezdə arterial hipertenziya, anamnezdə hestasion diabet, birinci dərəcəli qohumlarda ŞD-nin rastgəlmə tezliyi və fiziki aktivlik səviyyəsi aid edilmişdir.

Bu göstəricilərin istifadə prosedurları və hesablanmış qlikohemoqlobin indeksi (ScrHbA_{1c}) ilə bağlı daha əvvəl məlumat nəşr edilmişdir [13].

Yekun olaraq, ümumi tədqiqat qrupuna daxil olan pasiyentlər (n=182) təsadüfi şəkildə 2 bərabər qrupa ayrılır: əvvəlki tədqiqatlarda təlim keçmiş və təlim qrupu adlandırılan əsas qrup (n=91) və kontrol qrup (n=91). Təlim qrupunun məlumatları əsasında AQ indeksi yaradılmalı və tətbiq olunmalıdır. Kontrol qrup isə işlənib hazırlanmış metodologiya üzərində obyektiv nəzarət məqsədi daşıyır, bu səbəbdən də öz tərkibi etibarilə kontrol qrup mümkün olduqca maksimum dərəcədə təlim qrupu ilə oxşarlıq təşkil edir. Həm təlim qrupunda, həm də kontrol qrupda kişi (n=23; 25,3%) və qadınların (n=68; 74,7%) ümumi sayı bərabərdir. Təlim qrupu və kontrol qrupda ŞD (n=17; 18,7%), prediabet (n=24; 26,4%) və normal karbohidrat mübadiləsi olan şəxslər (n=50; 54,9%) də bərabər səviyyədədir. Təlim qrupu və kontrol qrupun xüsusiyyətləri 2-ci cədvəldə qeyd edilmişdir.

2-ci cədvəldən də göründüyü kimi, hər iki qrupun göstəriciləri arasında statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir (bütün hallarda p>0,05).

Bu məqalədə orta kəmiyyət ± SD (orta kvadratik meyl) qiyməti təqdim edilmişdir.

Orta qiymət göstəriciləri arasındakı fərqliliklərin statistik əhəmiyyəti “Student” meyarı əsasında müəyyən olunmuşdur. Dəyişənlərin müqayisəsi üçün “χ²” meyarı tətbiq edilmişdir [14]. Acqarına qlükoza və müxtəlif anamnestik, antropometrik göstəricilər, sistolik və diastolik arterial təzyiq səviyyəsi arasındakı əlaqənin korrelyasiyasının təhlili həyata keçirilmişdir [15]. Çoxsaylı xətti regressiya üsulundan istifadə edilməklə AQ indeksi işlənib hazırlanmışdır [16].

Diaqnostik testin keyfiyyət xüsusiyyətlərini təyin etmək üçün aşağıdakı göstəricilərdən istifadə edilmişdir: həssaslıq, spesifiklik, pozitiv və neqativ nəticənin proqnostik dəyəri, ümumi diaqnostik dəqiqlik və Youden indeksi [17].

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. AQ indeksi (mq/dl) aşağıdakı tənlikdən istifadə edilməklə hesablanmışdır:

$$AQ \text{ indeksi} = -26,9391 + 0,1065 * X_1 + 0,3147 * X_2$$

Cədvəl 1. Şəkərli diabet və prediabetin diaqnostik meyarları (AEDTTA)

	Norma	Prediabet	ŞD
HbA_{1c}	≤ 5,6% (≤38 mmol/mol)	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)	≥ 6,5% (≥48 mmol/mol)
Acqarına qlükoza	<110 mq/dl (<6,1 mmol/l)	110 – 125 mq/dl (6,1-7,0 mmol/l)	≥126 mq/dl (≥7,0 mmol/l)
QOTT 120 dəqiqə sonra	≤ 139 mq/dl (≤ 7,7 mmol/l)	140 – 199 mq/dl (7,8 – 11,0 mmol/l)	≥ 200 mq/dl (11,1 mmol/l)

Qeyd: HbA_{1c} – qlikohemoqlobin; QOTT – qlükoza qarşı tolerantlıq testi;

Cədvəl 2. Təlim və kontrol qruplarının xarakteristikası

Əlamətlər	Təlim qrup (n=91)	Kontrol qrup (n=91)
Yaş (M ± SD)	50,1 ± 14,86	51,5 ± 14,69
Boy, sm ilə (M ± SD)	163,2 ± 8,84	162,9 ± 9,07
Çəki, kq ilə (M ± SD)	81,1 ± 19,06	78,2 ± 17,88
Bel çevrəsi, sm ilə (M ± SD)	97,2 ± 14,10	94,7 ± 14,30
BKİ* kq/m ² ilə (M ± SD)	30,6 ± 7,11	29,5 ± 6,04
Normal BKİ (n; %)	18 (19,8)	17 (18,7)
ABÇ** (n; %)	30 (33,3)	38 (41,8)
Piylənmə (n; %)	43 (47,3)	36 (39,6)
Piylənmə I (n; %)	23 (25,3)	18 (19,8)
Piylənmə II (n; %)	14 (15,4)	13 (14,3)
Piylənmə III (n; %)	6 (6,6)	5 (5,5)
SAT mmHg ilə (M ± SD)	130,5 ± 18,97	129,8 ± 17,99
DAT mmHg ilə (M ± SD)	82,5 ± 10,60	82,3 ± 10,70
HbA _{1c} *** (mmol/mol)	41,0 ± 15,60	41,0 ± 15,42
Acqarına qlükoza (mq/dl)	115,4 ± 49,90	114,5 ± 41,14
OQTT**** 2 saat sonra qlükoza	134,3 ± 52,19	134,5 ± 53,60

Qeyd: *BKİ – bədən kütləsi indeksi, **ABÇ – artıq bədən çəkisi, ***HbA_{1c} – qlikohemoqlobin, ****OQTT – qlükozaya tolerantlıq testi

Burada: $X_1 = Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + Y_5$; $X_2 = Y_6 + Y_7 + Y_8 + Y_9 + Y_{10}$;

$Y_1 = 10\ln(a * b)$; $Y_2 = 10\ln(a * c)$; $Y_3 = 10\ln(a * d)$; $Y_4 = 10\ln(b * c)$;

$Y_5 = 10\ln(b * d)$; $Y_6 = 10\ln(a * e)$; $Y_7 = 10\ln(b * e)$;

$Y_8 = 10\ln(f * e)$; $Y_9 = 10\ln(c * e)$; $Y_{10} = 10\ln(d * e)$;

a – yaş; b – bel çevrəsi, santimetrlə; c – sistolik arterial təzyiq mmHg ilə;

d – diastolik arterial təzyiq, mmHg ilə; f – BKİ, kq/m² ilə;

e – fiziki aktivlik (G₁), anamnezdə arterial təzyiqin yüksəlməsi (G₂), 1-ci dərəcəli qohumlarda ŞD (G₃), anamnezdə hestasion diabet (G₄)

$e = 2,61 - G_1 * 1,61 + G_2 * 7,43 + G_3 * 1,89 + G_4 * 14,10$

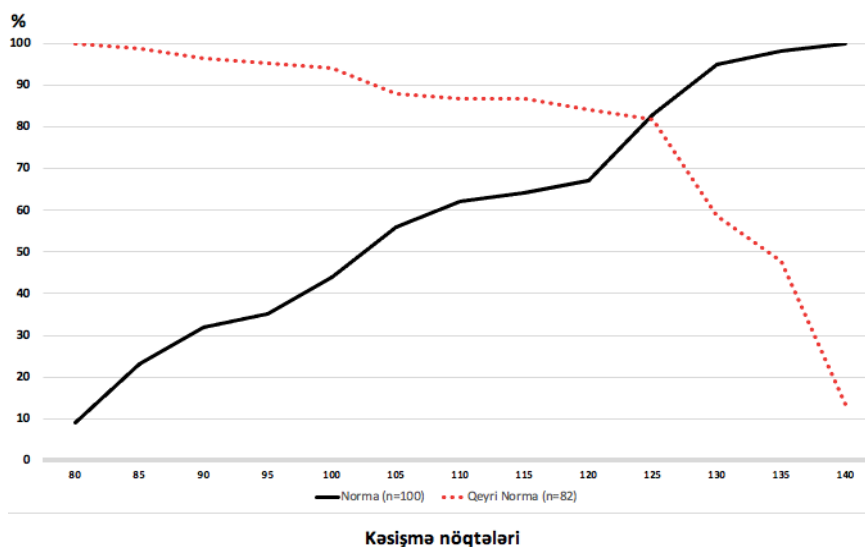
Qeyd: “+” – üstəgəl işarəsi; “*” – vurma işarəsi;

Hər üç qrupda (ümumi qrup (r=0,4577), təlim qrupu (r=0,5462), kontrol qrup (r=0,4135)) real AQ və AQ indeksi arasında statistik cəhətdən əhəmiyyətli korrelyasiya mövcuddur (p<0,001).

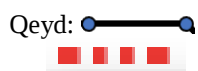
AQ indeksi göstəricisi təlim və kontrol qrupu üzrə müqayisə edildikdə karbohidrat mübadiləsi pozulmuş şəxslərdə (ŞD və prediabet) (müvafiq olaraq 129,3±14,55 mq/dl və

128,2±14,37 mq/dl), normal karbohidrat mübadiləsi olan şəxslərlə (praktik sağlam) (müvafiq olaraq 103,5±18,97 mq/dl və 103,8±17,97 mq/dl) statistik nöqtəyi nəzərdən əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur (p<0,001 hər iki halda). Eyni zamanda AQ indeksi hər iki qrupda həm karbohidrat mübadiləsi pozulmuş şəxsləri həm də normal karbohidrat mübadiləsi olanları bir-birilə müqayisə etdikdə əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmir (p<0,05). Kəsişmə nöqtəsi (cut-off point) təlim və kontrol qrupu ümumi qrupa birləşdirdikdən sonra əldə olundu (n=182). 1-ci şəkildə AQ indeksinin müxtəlif kəsişmə nöqtələrində ŞD və prediabetli insanların, eləcə də normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxslərin faiz göstəricisi göstərilmişdir.

1-ci şəkildən də göründüyü kimi, 80 mq/dl kəsişmə nöqtəsində ŞD və prediabet hallarının 100%-i sonrakı müayinə zamanı aşkar olunaçaq lakin normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxslərin yalnız 9%-i aşkarlanacaq. 140 mq/dl kəsişmə nöqtəsində normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxslər 100% aşkarlanacaq lakin bu zaman heç bir ŞD və prediabet halları aşkalanmayacaq. Beləliklə, 80 mq/dl və 140 mq/dl olan kəsişmə nöqtələri arasında normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxslərin müvafiq sayını keçmədən, ŞD olan bü-



Şəkil 1. AQ indeksinin müxtəlif kəşimə nöqtələrində faiz dərəcəsi



Normal karbohidrat mübadiləsinə malik olan şəxslər;
Karbohidrat mübadiləsi pozulmuş (ŞD və prediabet) şəxslər

tün xəstələri və prediabeti olan insanların maksimum sayını təyin edəcək bir nöqtə tapmaq lazımdır. Aşkarlanacaq ŞD xəstələrinin sayı 125 mq/dl və daha yüksək olan kəşimə nöqtəsində 100%-dən az olur. 125 mq/dl-də AQ indeksinin kəşimə nöqtəsinin əhəmiyyəti, 125 mq/dl-ə çatmamış şəxslərin sağlam sayıldığı və müayinə olunmayacağı anlamına gəlir. Digərləri isə müayinə olunmalıdır. Bu nöqtədə maksimum Youden əmsalı (64,7%) ən yüksək ümumi diaqnostik dəqiqliklə (82,4%) xarakterizə edilir. Məlumdur ki, diaqnostika üçün Youden əmsalı 50%-dən yuxarı olan testlərdən istifadə etmək məsləhətdir. Diaqnostik testin həssaslığı (81,7%) və testin spesifikliyi (83,0%), pozitiv nəticənin

diaqnostik dəyəri (79,8%), neqativ nəticənin diaqnostik dəyəri (84,7%) kimi xüsusiyyətlər maksimal olmasa da, olduqca yüksəkdir. "125 mq/dl" kəşimə nöqtəsi həm keyfiyyət göstəricilərinin dəyərlərində minimal yayılma ($SD=7,4$), həm də analiz edilən altı keyfiyyət göstəricisinin orta dəyəri (79,4%) ilə xarakterizə edilir.

Beləliklə, yeni göstərici olan AQ indeksi ŞD və prediabetə görə müayinəyə ehtiyacı olan şəxsləri seçmək üçün hazırlanmışdır. 125 mq/dl kəşimə nöqtəsinin istifadəsi ŞD xəstələrinin 100%-ni, PD halların 67,4%-ni, normal karbohidrat mübadiləsinə malik şəxsləri isə 83% müəyyən etməyə imkan verir.

Ədəbiyyat

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2020; <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 // *Diabetes Care*. 2021; 44 (Suppl. 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002
- Raffaele P., Adam G.T., Kamlesh K., Jonathan V. et al. Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2019-001061
- Yi-Chen L., Shin-Yi L., Tsui-San C., Jing-Er L. et al. Early sensory neurophysiological changes in prediabetes // *Journal of diabetes investigation*. 2020; 11(2): 458-465. doi: 10.1111/jdi.13151
- Samuel D., Amy B., Ibiye O., Lindsey F. et al. Pathobiology and Reversibility of Prediabetes in a Biracial Cohort (PROP-ABC) Study: design of lifestyle intervention // *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2019-000899
- Advait V., Leslie F.M. Diabetes Mellitus Screening // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554615/>
- Public Health Agency of Canada. CANRISK: the Canadian diabetes Risk Questionnaire. 2011; 16p.

<https://www.healthycanadians.gc.ca/en/canrisk>

8. Viveca G., Dan H., Jaakko T., Lars R. et al. Measuring risk online--feasibility of using FINDRISC in an online workplace survey // Primary Care Diabetes. 2012; 6 (2): 103-107. doi: 10.1016/j.pcd.2011.12.003
9. Kam C.W., Anthony B., Stephen C.H. Ausdrisk: Application in General Practice // Australian Family Physician. 2011;40(7):524-526. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21743862/>
10. Jonathan Q.P. Definitions, Classification and Epidemiology of Obesity // Endotext South Dartmouth MDText.com. 2018; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>
11. Mirzəzadə V., Sultanova S., Əhmədova Z., Hüseynova N., və baş. Azərbaycan Respublikası Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyasının (AEDTTA) şəkərli diabet və prediabetin diaqnostikası üzrə standartları 2021; Müzakirəyə dəvət // Bakı, "AzərDiab" nəşriyyatı. 2021.
12. Ismayilova S., Sultanova S., Huseynova A., Mirzazade V. Definition of Norma/Prediabetes Cutt-off Point for Fasting Glycaemia on the Basis of Glucose Tolerance Test and HbA1c Interrelationships // J of the Endocrine Society., 2021; 5: 320.
13. Mirzazade V., Aliyeva A., Sultanova S., et al. Estimated HbA1c as an Index for Diabetes and Prediabetes Screening // Ecronocon journele. EC Diabetes and Metabolic Research. 5.4(2021): 04-12 <https://www.econicon.com/ecdmr/volume5-issue4.php>
14. Comparison of proportions calculator. www.medcalc.org Comparison of proportions calculator. https://www.medcalc.org/calc/comparison_of_proportions.php
15. Simple linear regression calculator. https://stats.blue/Stats_Suite/correlation_regression_calculator.html
16. Multiple linear regression calculator. https://stats.blue/Stats_Suite/multiple_linear_regression_calculator.html
17. Marcus R., Neil P., Brian W., Enrique S. Youden Index and optimal cut point estimated from observations affected by a lower limit of detection // Biom J. 2008; 50: 419-30. doi: 10.1002/bimj.200710415

**Мирзаде В.А., Султанова С.С., Алиева А.З.,
Исмаилова С.М., Гусейнова Н.Н.**

РАССЧИТЫВАЕМЫЙ ИНДЕКС ГЛЮКОЗЫ НАТОЩАК ДЛЯ СКРИНИНГА ДИАБЕТА И ПРЕДИАБЕТА

*Кафедра терапии Азербайджанского государственного института усовершенствования
врачей имени А.Алиева, Баку*

Резюме. В статье представлена информация об исследовании, проведенного с целью разработки рассчитываемого индекса глюкозы натощак (индекса ГН) – нового индикатора для скрининга сахарного диабета (СД) и предиабета. В исследовании приняли участие 182 человека в возрасте от 20 до 79 лет (46 мужчин, 136 женщин), которые были разделены на 2 равные группы на основе случайного отбора: основная (обучающая) группа (91 человек; 23 мужчины, 68 женщин) и контрольная группа (91 человек; 23 мужчины, 68 женщин). Анамнестические и антропометрические данные регистрировались у каждого человека, из лабораторных тестов определялись глюкоза натощак и гликогемоглобин, а также проводился двухчасовой пероральный тест на толерантность к глюкозе (с нагрузкой 75 г глюкозы). На основе данных обучающей группы было проанализировано 288 признаков и рассчитан индекс ГН с помощью методов множественной линейной регрессии. Наиболее информативными симптомами были возраст, окружность талии, индекс массы тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, история артериальной гипертензии, история гестационного диабета, уровень физической активности и частота СД у родственников первой степени родства. Контрольная группа нацелена на объективный контроль разработанной методики. Статистически значимая корреляция между фактическим уровнем глюкозы натощак и индексом ГН, полученным при лабораторном исследовании,

была получена в обеих группах (обучающая группа; $r = 0,52$; $p < 0,001$) (контрольная группа; $r = 0,41$; $p < 0,001$). Значения нового показателя коррелировали с реальной глюкозой натощак. Использование участка поперечного сечения 125 мг / дл позволило выявить 100% пациентов с СД, 67,4% пациентов с предиабетом и 83% пациентов с нормальным метаболизмом углеводов.

**Mirzazade V.A., Sultanova S.S., Aliyeva A.Z.,
Ismayilova S.M., Huseynova N.N.**

ESTIMATED FASTING GLUCOSE AS AN INDEX FOR DIABETES AND PREDIABETES SCREENING

*Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,
Department of Therapy, Baku, Azerbaijan*

Summary. The article provides information on a study conducted to develop a calculated fasting glucose index (FG index), a new indicator for screening of diabetes mellitus (DM) and prediabetes. The study involved 182 participants aged 20 to 79 years (46 men, 136 women), who were divided into 2 equal groups by random selection: the main (training) group (91 participants; 23 men, 68 women) and the control group (91 participants; 23 men, 68 women). Anamnestic and anthropometric data were recorded in each individual, and fasting glucose and glycohemoglobin were determined from laboratory tests, and a two-hour oral glucose tolerance test (with a 75 g glucose load) was performed. Based on data from the training group, 288 signs were analyzed and a FG index was calculated using multiple linear regression methods. The most informative symptoms were age, waist circumference, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, history of arterial hypertension, history of gestational diabetes, level of physical activity and frequency of diabetes in first-degree relatives. The control group aimed at an objective control of the developed methodology. A statistically significant correlation between the actual fasting glucose level and the FG index obtained by laboratory examination was obtained in both groups (training group; $r=0.52$; $p<0.001$) (control group; $r=0.41$; $p<0.001$). The values of the new index correlated with real fasting glucose. The use of the 125 mg/dl cross-sectional area identified 100% of patients with DM, 67.4% of patients with prediabetes and 83% of patients with normal carbohydrate metabolism.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Əliyeva Aygün Zəlimxan qızı – Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Terapiya kafedrasının baş laborantı, Bakı, Azərbaycan

E-mail: alieva12@yahoo.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.014

Noyes A.C.¹, Feleştinski Ya.P.¹, Piroqovski V.Yu.¹, Sorokin B.V.², Yosipenko M.A.¹**BABASİL VƏ ANAL ÇATIN SİMULTANT OPERATİV MÜALİCƏSİ**

¹P.L.Şupik adına Ukrayna Milli Səhiyyə Universitetinin Cərrahlik və proktologiya kafedrası, Kiyev, Ukrayna; ²P.L.Şupik adına Ukrayna Milli Səhiyyə Universitetinin Onkologiya kafedrası, Kiyev, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə babasil və anal çatın transanal hemorroidal dearterizasiya üsulu ilə simulant cərrahi müalicə edilməsinin məqsədəuyğunluğunu əsaslandırmaq üçün aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

Tədqiqata 177 xəstə cəlb edilmişdir. 60 xəstədən ibarət I qrupda Miliqan-Morqan üsulu ilə hemorroidektomiya aparılmış və anal çat ləğv edilmişdir. II qrupun xəstələrində (60 nəfər) yalnız anal çat aradan qaldırılmış, III qrupda (57 xəstə) isə orijinal üsulla operativ müdaxilə aparılmışdır. II və III qrupun xəstələrinə cərrahi müdaxilə sayəsində qan cərəyanının intensivliyini müəyyən-ləşdirmək məqsədilə lazer şüaları ilə Doppler-flüorometriya tətbiq edilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, birgə babasil və anal çat olan xəstələrdə simulant olaraq çatın kəsilib ləğv edilməsi və transanal hemorroidal dearterizasiya aparılması xəstələrin vəziyyətini daha aydın şəkildə yaxşılaşdırır. Bu zaman hemorroidal düyünlərin kavernoz toxumasında qan cərəyanı zəiflə-yir və eyni vaxtda anal dəliyin çat olan zonasında selikli qişə qüsurunun ləğv edilməsi, anal kanalın minimal daralması ilə sfinkterospazmin aradan qalxması sayəsində müalicənin effektivliyi yüksəlir.

Açar sözlər: babasil, lazer-doppler flüorometriyası, hemorroidal dearterializasiya, sfinktero-tomiya

Ключевые слова: геморрой, анальная трещина, лазерная доплеровская флоуметрия, ге-морроидальная деартериализация, сфинктеротомия

Key words: hemorrhoids, anal fissure, laser Doppler flowmetry, hemorrhoidal dearterialization, sphincterotomy

Ноес А.Д.¹, Фелештинский Я.П.¹, Пироговский В.Ю.¹, Сорокин Б.В.², Йосипенко М.А.¹**СИМУЛЬТАНТНОЕ ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОРРОЯ И АНАЛЬНОЙ ТРЕЩИНЫ**

¹Кафедра хирургии и проктологии Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина; ²Кафедра онкологии Национального университета здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

В статье изложены результаты исследования, проведенного с целью обоснования выполнения симультантного оперативного лечения геморроя и анальной трещины с использованием трансанальной гемorroидальной деартериализации. В исследование приняли участие 177 пациентов. I группа 60 пациентов, которым проведена гемorroидэктомия по Милиган-Морган и удаление анальной трещины, II – 60 пациентов, которым только удалена анальная трещина, III – 57 пациентов, прооперированных оригинальным способом. Пациентам II и III групп проводилась лазерная Доплерная флоуметрия с целью оценки интенсивности кровотока в зоне операции.

Исследование показало, что симультантное иссечение трещины и трансанальная гемorroидальная деартериализация позволяет улучшить результаты лечения пациентов с сочетанием геморроя и анальной трещины путем одновременного уменьшения кровоснабжения

кавернозной ткани геморроидальных узлов и улучшения кровотока в зоне предыдущего существования трещины за счет ликвидации дефекта слизистой оболочки анального канала и сфинктероспазма при минимальной травматизации анального канала.

Геморрой и анальная трещина являются заболеваниями, с которыми пациенты довольно часто обращаются к проктологу. Причем их комбинация у одного пациента встречается в 20-55% случаев [1-6]. Как известно, при выборе метода хирургического лечения любой сочетанной патологии возникает вопрос целесообразности симультантного лечения. Ведь одномоментное оперативное лечение нескольких патологий увеличивает и риски оперативного вмешательства [4, 7].

Уже давно доказано, что симультантное оперативное лечение геморроя и анальной трещины приводит к удлинению времени операции и время пребывания пациента в стационаре, повышению интенсивности болевого синдрома после операции, увеличивает вероятность нагноения послеоперационной раны, кровотечения, инконтиненции и стеноза анального канала. В то же время выполнение двух отдельных операций по поводу данных патологий продлевает срок лечения и общее время нетрудоспособности пациента. Что, в свое время, является социально и экономически менее обоснованным [8, 9].

Одной из причин неудовлетворительных результатов при лечении геморроя и анальной трещины является значительная травматизация анального канала и, как результат, ухудшение кровотока в зоне существования анальной трещины. Это экспериментально доказано при выполнении пациентам лазерной Допплерной флоуметрии [9-11]. В свою очередь малоинвазивные методы предложены для лечения данных патологий недостаточно радикальны и чаще приводят к рецидивам.

Поэтому для симультантного лечения геморроя и анальной трещины поиск пути нивелирования осложнений и их причин до сих пор остается актуальным.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования стало улучшение результатов лечения пациентов с комбинацией хронического геморроя и хронической анальной трещиной путем симуль-

тантного исполнения трансанальной геморроидальной деартериализации с иссечением трещины.

Материал и методы исследования. За период с 2010 по 2013 годы в отделении проктологии Киевской областной клинической больницы было прооперировано 177 пациентов с комбинацией хронического геморроя II-IV степени и хронической анальной трещины. Из них 83 (45%) мужчины и 94 (55%) женщин в возрасте от 19 до 75 лет, средний возраст больных составил $55 \pm 1,5$ года.

В зависимости от способа, выбранного для оперативного лечения все пациенты разделены на три группы. В I группу вошло 60 пациентов, которым выполнена симультантная геморроидэктомия по Милиган-Морган и удаление анальной трещины с дозированной сфинктеротомией и анопластикой. Во II группу вошли 60 пациентов, которые были прооперированы только по поводу анальной трещины без вмешательства по поводу геморроя. В III группу включено 57 пациентов, прооперированных в 2013 году симультантно по поводу геморроя и анальной трещины с использованием оригинальной методики (патент Украины на изобретение № 120318 от 11.11.2019 года). Методика заключается в том, что сначала в пределах здоровых тканей удаляется анальная трещина, выполняется дозированная сфинктеротомия и восстанавливается целостность слизистой анального канала. После этого выполняется трансанальная геморроидальная деартериализация (прошивки и лигирование всех геморроидальных артерий под контролем доплеровского датчика) при необходимости дополнительно выполняется пексия чрезмерно увеличенных геморроидальных узлов. Таким образом, данная методика является одновременно радикальной и малоинвазивной.

Перед операцией, через 3 недели, 3 месяца и 1 год после операции всем пациентам II и III групп проводилась лазерная Допплерная флоуметрия для оценки интенсивности кровотока и микроциркуляции крови в области тканей анальной трещины [10, 11].

Лазерный флоуметр имеет глубину проникновения до 2 мм. Когда лазерный луч попадает на кожу он отражается неподвижными тканями и подвижными клетками (такими, как эритроциты). Лазерный свет рассеивается движением эритроцитов и претерпевает измене-

ния длины волны (Допплеровское смещение), тогда как свет, который отражается неподвижными тканями не испытывает такого изменения. Затем отраженный свет превращается фотоприемником в электронный сигнал. После экстракции доплеровских компонентов сигнала и подавления препятствующих частот производится коррелированный сигнал движения клеток. Этот сигнал и представляет собой поток, который определяется как количество клеток крови, движущихся в измеряемом объеме, умноженная на среднюю скорость этих клеток. Данный поток выражается в милливольтах (mV).

Все измерения проводились без предварительной подготовки кишки в положении пациента на левом боку с тазобедренных и коленных суставов согнутыми под 90°. В комнате, в которой проводились обследования, поддерживалась постоянная температура 22°C. Избежание сильного давления и окклюзии подлежащих тканей измерения проводились одним врачом на анодерме в зоне 6 часов условного циферблата. Во время измерения зонд держался врачом вручную.

Результаты лечения пациентов оценивались по следующим критериям: интенсивность болевого синдрома, задержка мочи в раннем послеоперационном периоде, частот возникновения нагноения послеоперационной раны (подслизистый парапроктит), рецидивов и недержания, время пребывания пациента в стационаре после операции.

Описательная статистика для качественных параметров представлена через абсолютное число случаев (n) и распределение их в %. Сравнение этих параметров между группами проведено за критерием χ^2 . Для количественных признаков на предварительном этапе оценивали соответствие их нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика представлена через среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (σ). Межгрупповое сравнение проведено по t-критерию и по парному t-тесту сравнение показателей в динамике. Оценка резуль-

татов проведена с предельным уровнем ошибки не более 5% ($p < 0,05$).

Статистический анализ проведен с использованием лицензионной версии статистического пакета STATA 12.1.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлены результаты лазерной Допплерной флоуметрии, которая, с целью оценки интенсивности кровотока и микроциркуляции крови в области тканей анальной трещины, проводилась пациентам II и III группы.

Из таблицы видно, что результаты измерения кровотока у пациентов II и III группы за период наблюдения является сопоставимыми. Итак, симультантное оперативное лечение по поводу геморроя и анальной трещины описанным выше методом помогает улучшить кровоток в области анального канала. Это убедительно доказано при выполнении пациентам флоуметрии в до- и послеоперационном периоде. При этом удается достичь того, что геморроидальные узлы уменьшаются, спадаются и перестают беспокоить пациента, оставаясь в зоне своего физиологического расположения.

Результаты лечения пациентов, принявших участие в исследовании приведены в таблице 2. Как видно из полученных результатов симультантного лечения пациентов с хроническим геморроем и анальной трещиной, в III группы достигнуто лучших показателей. Эти пациенты прооперированы с использованием оригинальной симультантной методики. За счет минимизации хирургической травмы анального канала удалось достичь уменьшения отека оперированных анатомических структур. Это, в свою очередь, приводит к улучшению трофики оперированных тканей, ускорению заживления раны, реабилитации и

Таблица 1. Результаты измерения интенсивности кровотока в области анальной трещины методом флоуметрии ($M \pm \sigma$)

Группы	До операции (mV)	После операции		
		Через 3 недели (mV)	Через 3 месяца (mV)	Через 1 год (mV)
II группа	421 $\pm$ 103	824 $\pm$ 98 *	706 $\pm$ 112 *	701 $\pm$ 99 *
III группа	415 $\pm$ 102	830 $\pm$ 101 *	696 $\pm$ 110 *	700 $\pm$ 100 *

Прим.: * – разница статистически значима ($p < 0,05$) в сравнении с периодом до операции

Таблица 2. Результаты лечения пациентов I-III групп

Показатели	I группа	II группа	III группа	p (III-I)	p (III-II)
Интенсивность болевого синдрома, (баллы, M±σ)	8±1	6±2	4±1	0,006*	0,373
Дни проведенные в стационаре после операции, (M±σ)	6±1,2	4±1,3	3±1,1	0,068	0,558
Задержка мочи в раннем п/о периоде, n (%)	19 (31,7%)	8 (13,3%)	6 (10,5%)	0,004*	0,644
Нагноение п/о раны, n (%)	5 (8,3%)	1 (1,7%)	1 (1,8%)	0,104	0,999
Инконтиненция, n (%)	4 (6,7%)	1 (1,7%)	0	-	-
Рецидив трещины, n (%)	5 (8,3%)	2 (3,3%)	1 (1,8%)	0,104	0,593
Рецидив геморроя, n (%)	6 (10%)	-	2 (3,5%)	0,161	-
Все осложнения, n (%)	39 (65,0%)	12 (20,0)	10 (17,5%)	0,0001*	0,734
OR (95%ДИ)	OR _{III-II} = 0,85 (0,29-2,4)				0,734
	OR _{III-I} = 0,12 (0,04-0,29)			0,0001*	

Прим.: p_(III-I); p_(III-II) – оценка статистической значимости разницы между III и I, III и II группами (* – p<0,05, разница статистически значима)

социальной адаптации пациентов.

Таким образом, при симультантном оперативном лечении данной комбинированной патологии анального канала удалось в раннем послеоперационном периоде добиться снижения интенсивности болевого синдрома в первой группе с 8±1 до 4±1 в III (p=0,006), снижение частоты возникновения задержки мочи с 31,7 % в I группе до 10,5% в III группе (p=0,004). Нагноение послеоперационной раны (острый подслизистый парапроктит), которые возникали в I группе в 8,3% пациентов на 3-5 сутки после операции удалось снизить до 1,7% в III группе (p=0,104). Что сопоставим с результатами, полученными при оперативном лечении по поводу только анальной трещины (без геморроя) во II группе. Пациенты III группы после операции находились в стационаре 3±1,1 день. Это сопоставимо с результатом, который получен во II группе (4±1,3) и значительно меньше, чем в I группе (6±1,2).

Касательно отдаленных результатов, в III группе удалось снизить частоту возникновения рецидивов трещины до 1 (1,7%), а геморроя до 2 (3,5%), по сравнению с 5 (8,3%) и 6 (10%) в первой группе. Рецидив анальной трещины у пациента III группы были ликвидированы консервативно. В I

группе 4 пациентам с рецидивом трещины пришлось делать повторное оперативное вмешательство и только у одного удалось ликвидировать трещину консервативно. Обоим пациентам III группы с рецидивом геморроя удалось ликвидировать данное осложнение путем вакуумного лигирования одного узла. В I группе 2 пациентам с рецидивом геморроя удалось ликвидировать данное осложнение путем вакуумного лигирования двух узлов, 4 пациентам повторно выполнена геморроидэктомия. Мы не наблюдали ни одного случая ятрогенной инконтиненции у пациентов III группы, по сравнению с 6,7% и 1,7% в I и II группах. Также в III и II группах не наблюдалось послеоперационных стриктур анального канала. В отличие от первой группы, где стриктуры возникли у 5 (8,3%) пациентов.

Стоит заметить, что пациенты II группы требовали повторного оперативного вмешательства по поводу геморроя. Это, в свою очередь, значительно увеличивает травматизацию анального канала и приводит к значительно худшим результатам лечения.

Таким образом, предложенный нами способ является одновременно малоинвазивным и радикальным, а осложнения,

возникающие значительно реже при выполнении оперативного вмешательства классическим путем, удается ликвидировать консервативными или малоинвазивными хирургическими методами. Оригинальная симультантная методика лечения геморроя и анальной трещины при минимальной травматизации анального канала позволяет одновременно уменьшить кровоснабжение кавернозной ткани геморроидальных узлов и улучшить кровоток в зоне предыдущего существования трещины за счет ликвидации дефекта слизистой

оболочки анального канала и сфинктероспазма. Это убедительно доказано при выполнении пациентам лазерной Допплерной флоуметрии в до- и послеоперационном периоде. А обобщенная оценка по частоте осложнений свидетельствует о существенном снижении относительного риска осложнений (на 88%) в III группы по сравнению с группой I – OR=0,12 (0,04-0,29), $p=0,0001$, и тенденцию к снижению риска осложнений на 15% по сравнению со II группой – OR=0,85 (0,29-2,4), $p=0,734$.

References

1. Stewart D.B., Gaertner W., Glasgow S., Migaly J., Feingold D., Steele S.R. Clinical practice guideline for the management of anal fissures // *Dis Colon Rectum*. 2017 Jan;60(1):7-14. doi: 10.1097/DCR.000000000000073
2. Sajad A.S. Anal Fissure – an extensive update // *Pol Przegl Chir* 2021 Mar 12;93(4):46-56. doi: 10.5604/01.3001.0014.7879.
3. Guttenplan M. The evaluation and office management of hemorrhoids for the gastroenterologist // *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Jul;19(7):30. doi: 10.1007/s11894-017-0574-9
4. Melissa M. Alvarez-Downing, Giovanna da Silva. 'Bumps down under: ' hemorrhoids, skin tags and all things perianal // *Curr Opin Gastroenterol* 2021 Oct 11. doi: 10.1097/MOG.0000000000000795. Online ahead of print.
5. Foxx-Orenstein A.E., Umar S.B., Crowell M.D. Common anorectal disorders // *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014 May;10(5):294-301. PMID: PMC4076876
6. Rayymbekov O.R. Optimizatsiya lecheniya anal'noy treshchiny v sochetanii s khronicheskim gemorroyem [Optimization of the treatment of anal fissure in combination with chronic hemorrhoids] // *Molodoy Uchenyy [Young Scientist]*. 2015;21:303-305. <https://moluch.ru/archive/101/22769/>
7. Trenti L., Biondo S., Galvez A., Bravo A., Cabrera J., Kreisler E. Distal Doppler-guided transanal hemorrhoidal dearterialization with mucopexy versus conventional hemorrhoidectomy for grade III and IV hemorrhoids: postoperative morbidity and long-term outcomes // *Tech Coloproctol*. 2017 May;21(5):337-44. doi: 10.1007/s10151-017-1620-1
8. Nelson R. Operative procedures for fissure in ano // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002199. doi: 10.1002/14651858.CD002199.pub2.
9. Hsu T.C., MacKeigan J.M. Surgical treatment of chronic anal fissure. A retrospective study of 1753 cases // *Dis Colon Rectum*. 1984 Jul;27(7):475-78. doi: 10.1007/BF02555546.
10. Trilling B., Pflieger H., Faucheron J.L. Decreased blood flow to the posterior anal canal shown during Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation explains anodermal ischemia in anal fissure // *Tech Coloproctol*. 2017 May;21(5):411-12. doi: 10.1007/s10151-017-1636-6
11. Schouten W.R., Briel J.W., Auwerda J.J., De Graaf E.J. Ischaemic nature of anal fissure // *Br J Surg*. 1996 Jan;83(1):63-65. doi: 10.1002/bjs.1800830120
12. Brown S.R. Haemorrhoids: an update on management // *Ther Adv Chronic Dis*. 2017 Oct;8(10):141-47. doi: 10.1177/2040622317713957.

SURGICAL TREATMENT FOR ANAL FISSURE COMBINED WITH HEMORRHOIDS

¹*Department of Surgery and Proctology, P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine;* ²*Department of Oncology, P.L. Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Summary. Article presents the results of a study carried out to substantiate the implementation of simultaneous surgical treatment for hemorrhoids and anal fissure using transanal hemorrhoidal dearterialization. The study involved 177 patients. Group I - 60 patients who underwent Miligan-Morgan hemorrhoidectomy and anal fissure removal, II - 60 patients who only had anal fissure removed, III - 57 patients operated with original method. laser Doppler flowmetry was performed in groups II and III to assess the blood flow intensity in the operated area.

Research has shown that simultaneous excision of anal fissure and transanal hemorrhoidal dearterialization can improve the results of treatment for patients with a combination of hemorrhoids and anal fissures by simultaneously reducing the blood supply to the cavernous tissue of hemorrhoids and improving blood flow in the area of previous existence of the fissure by eliminating the defect in the mucous membrane of the anal canal and sphincterospasm with minimal trauma to the anal canal.

Автор для корреспонденции:

Ноес Андрей Джимми – аспирант, кафедры хирургии и проктологии Национального Университета Здравоохранения Украины имени П.Л.Шупика, Киев, Украина

ORCID: 0000-0003-4463-9044

E-mail: noyesdoc@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.015

Şahbazova N.A., Muradova Z.S., Süleymanova L.R.

PLASENTAR BÖYÜMƏ FAKTORU – HAMİLƏLİKLƏ BAĞLI HİPERTENZİV VƏZİYYƏTLƏRİN PREDİKTORU KİMİ

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Xülasə. Məqalədə hamiləliklə bağlı hipertenziv vəziyyətlərin genəzində plasentar böyümə faktorunun (PIGF – placental growth factor) rolunu öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqata 3 qrupa bölünmüş 231 hamilə qadın cəlb edilmişdir: I əsas qrupa hipertenziv 106 hamilə qadın, II əsas qrupa hipertenziv üzrə risk faktorları olan 105 hamilə qadın, kontrol qrupuna fizioloji hamiləliyi olan 20 qadın daxil edilib. Bütün hamilə qadınlardan anamnez toplanmışdır, dölin ultrasəs və dopplerometriya müayinəsi keçirilmişdir, qanda PIGF-nin qatılığı ölçülmüşdür. Statistik məlumatların işlənməsi Statistica 6.0 və Microsoft Excel integral sistemi, qeyri-parametrik White-testi (W-testi), Pearson-un χ^2 testindən istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir. Tədqiqat nəticəsində məlum olmuşdur ki, kontrol qrupla müqayisədə hipertenziv pozulmaları olan hamilələrdə PIGF qatılığı 4 dəfəyə qədər aşağı enmişdir. Hipertenziv vəziyyətlərin ağırlıq dərəcəsi və PIGF arasında mənfi asılılıq müşahidə edilir. Eyni zamanda aşkar edilmişdir ki, hipertenziv sindrom fetoplasentar çatışmazlıq fonunda keçirsə, qanda PIGF qatılığı ən minimal səviyyədə olur. Qanda PIGF qatılığı preeklampsianın proqnozlaşdırılması üçün olduqca yüksək əhəmiyyətə malikdir.

Açar sözlər: hamiləlik, preeklampsiya, fetoplasentar çatışmazlıq, plasentar böyümə faktoru

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, плацентарный фактор роста

Key words: pregnancy, preeclampsia, intrauterine growth retardation, placental growth factor

Шахбазова Н.А., Мурадова З.С., Сулейманова Л.Р.

УРОВЕНЬ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ КАК ПРЕДИКТОР ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Баку

В статье представлена информация об исследовании, посвященном изучению роли плацентарного фактора роста (PIGF – placental growth factor) в генезе гипертонических состояний, связанных с беременностью. В исследовании приняли участие 231 беременная, разделенные на 3 группы. Из них в первую группу вошли 106 беременных с артериальной гипертензией, во вторую группу – 105 беременных с факторами риска артериальной гипертензии, в контрольную группу – 20 женщин с физиологической беременностью. У всех беременных проводился сбор анамнеза, выполнены ультразвуковое и доплерометрическое исследование плода, а также измерены уровни PIGF в крови. Статистическая обработка данных проводилась с использованием интегральной системы Statistica 6.0 и Microsoft Excel, непараметрического критерия Уайта (W-тест), критерия χ^2 Пирсона. Исследование показало, что гипертонические расстройства при беременности сопровождаются снижением уровня PIGF в 4 раза по сравнению со здоровыми беременными. Существует отрицательная корреляция между тяжестью гипертонических состояний и PIGF. При этом было обнаружено, что

при гипертензивных расстройствах, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и ЗВУР плода, концентрация PlGF минимальна. Прогностическая значимость уровня PlGF в крови для преэклампсии довольно высока.

Гипертензивные расстройства во время беременности возникают в 5-10% наблюдений, являются одной из ведущих причин материнской смертности и в 20-25% случаев – причиной перинатальной смертности [1, 2]. Особое место при этом занимает преэклампсия (ПЭ), частота которой во время беременности составляет 2-8%. До 10-15% всех случаев материнской смертности связаны с ПЭ или эклампсией, что составляет в мире по меньшей мере 100000 смертей в год [3,4]. Раннее начало ПЭ (с дебютом до 34 недель беременности) является основным фактором, приводящим к материнской и перинатальной смертности [5]. Частота артериальной гипертензии (АГ) среди беременных в Российской Федерации на 1000 родов в 2018 году составила 46,9; умеренной ПЭ – 27,4; тяжелой ПЭ – 8,4 и эклампсии – 0,12, соответственно.

Кроме того, эта патология является причиной тяжелой заболеваемости и инвалидизации детей. Несмотря на современные успехи в профилактике, диагностике и лечении, перинатальная смертность при гипертензии беременных в 3-4 раза превышает популяционную и составляет от 18 до 30% [5, 6]. Перинатальная заболеваемость также не имеет устойчивой тенденции к снижению.

В настоящее время существует множество различных теорий, объясняющих причины возникновения гипертензивных состояний при беременности – эндотелиальная, нейрогенная, гормональная, иммунологическая, плацентарная, генетическая и др. [7-9]. Однако окончательно этиология этой патологии не известна. Установлено, что основа для развития преэклампсии закладывается уже на начальных стадиях беременности и характеризуется системной дисфункцией эндотелия. Ряд авторов из разных стран указывают на дисбаланс ангиогенных факторов как на возможную причину преэклампсии [9]. В последнее время усилился интерес исследователей к изучению роли факторов роста

плаценты в регуляции гестационного процесса [10, 11]. Плацентарный фактор роста (PlGF – placental growth factor) относится к семейству сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF – vascular endothelial growth factor) и является одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин. Учитывая, что для обеспечения нормального течения беременности необходимо нормальное функционирование фетоплацентарной системы, роль плацентарного фактора роста становится очевидной. Участвуя в процессах регуляции на этапе формирования плаценты, он обеспечивает полноценное существование системы мать-плацента-плод. При физиологически протекающей беременности продукция PlGF начинается с 8-10 недели гестации и характеризуется резким его нарастанием, достигающим максимальных значений к 28-30 неделе, а затем незначительным падением данного показателя [12]. У женщин с патологическим течением гестационного процесса в 92,5% случаев имеет место нарушение продукции PlGF с начала беременности, характеризующееся достоверно более низкими значениями его показателей за время всего периода гестации, отсутствием крутого подъема кривой его нарастания в течение I-II триместров и выраженного пика максимальных значений к 28 неделе.

Многоцентровые исследования в США выявили увеличение в плазме крови уровня fms-подобной тирозинкиназы примерно за 5 недель до развития клинической картины преэклампсии, снижение в плазме крови сосудистого эндотелиального фактора роста и уровня свободного плацентарного фактора роста незадолго до появления клинических симптомов преэклампсии [13]. Аналогичные данные были получены также учеными из других стран [11, 14]. Вместе с тем недостаточно исследований относительно связи между уровнем плацентарного фактора роста и степенью плацентарной недостаточности при гипер-

тензивных расстройствах беременности, а также данных о прогностической роли его как для матери, так и плода. Нет данных о влиянии различных анамнестических факторов риска на уровень плацентарного фактора роста при гипертензивном синдроме. Данные аспекты остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Поэтому **целью** настоящего исследования явилась оценка значимости плацентарного фактора роста в генезе фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных нарушениях, вызванных беременностью.

Материал и методы исследования. В ходе исследования была обследована 231 беременная. Первую основную группу составили 106 пациенток, у которых в сроки гестации 24-36 недель развились гипертензивные расстройства беременности. Во вторую основную группу вошли 105 беременных с клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии, начиная с первого триместра беременности. Диагноз гипертензии беременных выставлялся согласно МКБ 10-го пересмотра, применяемой в Азербайджанской Республике с 2009 года. Контрольную группу составили 20 беременных в те же сроки гестации с нормально протекающей беременностью без гипертензивного синдрома. Пациентки первой основной группы в зависимости от формы и степени тяжести гипертензивных нарушений были разделены на три подгруппы:

1 подгруппа – 42 беременных с гестационной гипертензией;

2 подгруппа – 46 пациентки с преэклампсией;

3 подгруппа – 18 беременных с хронической гипертензией.

У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям. Выявлялось наличие перенесенных заболеваний, исследовались репродуктивная функция, исходы предыдущих беременностей, характер и осложнения предыдущих беременностей. Оценка состояния фетоплацентарного комплекса включала ультразвуковое исследование (УЗИ): фетометрию, плацентометрию, определение количества околоплодных вод, доплерометрию. Доплерометрия кровотока проводилась в маточных артериях, артерии и вене пуповины, средней мозговой артерии плода с оценкой следующих параметров: максимальной скорости кровотока во время систолы, ранней желудочковой диастолы, индек-

са резистентности, пульсационного индекса и систолодиастолического отношения. Кроме того, у всех пациенток определялся PIGF в сыворотке крови методом твердо-фазного иммуноферментного анализа с использованием наборов моноклональных антител и реактивов фирмы «R&D systems».

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для оценки различий между сравниваемыми группами использовался непараметрический критерий Уайта (W-критерий). Для оценки связи между качественными признаками применялся критерий Пирсона χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. На основании проведенного анализа анамнестических данных было установлено, что возраст пациенток основной группы колебался от 21 до 42 лет, средний возраст составил 29,7 лет, в контрольной группе возраст обследованных беременных находился в пределах от 20 до 39 лет, средний возраст соответствовал 28,5 годам ($p>0,05$). Первородные составили 67,0% в основной группе и 65,0% – в контроле, повторнородные – соответственно 33,0% и 35,0% обследованных ($p>0,05$).

Изучение соматического статуса выявило высокую частоту сопутствующей патологии: ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30) – 28,3%, хронический пиелонефрит – 14,2%, гипертоническая болезнь – 10,4%, сахарный диабет – 7,5%, хронический холецистит – 7,5%, заболевания щитовидной железы – 11,3%. Таким образом, большинство обследованных женщин были первородными и имели отягощенный соматический статус.

Анализ акушерского анамнеза повторнородных показал неблагоприятный исход предыдущих беременностей у 74,3% (у 26 пациенток из 35) женщин: антенатальная гибель плода (25,7%), неразвивающаяся беременность (42,8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (14,3%), самопроизвольный выкидыш (11,4%).

Анализ биометрических параметров плода (бипариетального диаметра, фронтальнопаритетального размера, длины бедренной кости и окружности живота), амниотического индекса, плацентометрии по УЗИ

и доплерометрических показателей позволил определить предполагаемый вес и состояние плода и установить соответствие его гестационному сроку. В результате была выявлена задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) в основной группе у 32 (30,2%) беременных, в контрольной группе этот показатель составил 5,0% ($p < 0,01$). У беременных с хронической гипертензией ЗВУР плода отмечалась в 27,8% случаев, у пациенток с гестационной гипертензией – в 23,8% и у 36,9% женщин с преэклампсией.

При анализе уровня PlGF в сыворотке крови беременных основной группы ($109,3 \pm 81,2$ пг/мл) и у здоровых беременных ($442,6 \pm 112,5$ пг/мл) установлено его достоверное снижение в 4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с этим показателем в контрольной группе.

В ходе исследования мы проанализировали изменения уровня плацентарного фактора роста у обследованных с гипертензивными расстройствами в зависимости от формы и степени тяжести гипертензивных нарушений. Оказалось, что при хронической гипертензии содержание PlGF в крови ($264,5 \pm 50,4$ пг/мл) является максимальным и статистически достоверно превышает этот показатель у беременных с преэклампсией ($78,4 \pm 20,1$ пг/мл) в 3,4 раза ($p < 0,001$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) при сравнении в пациентками с гестационной гипертензией ($168,3 \pm 74,5$ пг/мл). Вместе с тем, сравнивая беременных с хронической гипертензией и беременных с физиологической беременностью ($442,6 \pm 112,5$ пг/мл) статистически достоверных различий в уровне PlGF установлено не было ($p > 0,05$), хотя и намечалась незначительная тенденция к снижению его у пациенток с хронической гипертензией. Анализ уровня плацентарного фактора роста у беременных с гипертензивными расстройствами, индуцированными гестационным процессом, показал, что при преэклампсии PlGF в крови оказывается наименьшим ($78,4 \pm 20,1$ пг/мл) и более чем в 2 раза ниже ($p < 0,01$), чем при гестационной гипертензией ($168,3 \pm 74,5$ пг/мл).

Изучался уровень плацентарного фак-

тора роста в крови у беременных с различными клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии (таблица 1). У них оценивалось наличие таких факторов риска, как возраст, паритет, гипертензивные нарушения при предшествующих беременностях, ожирение ($\text{ИМТ} > 35$), отягощенный семейный анамнез по гипертензии, временной интервал между беременностями, бесплодие, многоплодие, экстрагенитальные заболевания. Оказалось, что чаще всего наименьшая концентрация PlGF (до 100 пг/мл) отмечалась у беременных с ожирением, многоплодием и при экстрагенитальных заболеваниях матери. Уровень PlGF у пациенток с другими факторами риска развития преэклампсии был статистически достоверно выше и находился в диапазоне свыше 100 пг/мл.

Нами была изучена возможная связь между частотой сочетания различных факторов риска и уровнем плацентарного фактора роста (таблица 2). В зависимости от уровня плацентарного фактора роста в крови беременных мы распределили их на 2 категории: до 100 пг/мл – 48 пациенток (45,3%) и свыше 100 пг/мл – 58 беременных (54,7%). Оказалось, что при отсутствии, наличии одного или при сочетании двух факторов риска статистически достоверных различий в группах выявлено не было ($p > 0,05$), т.е. эти параметры не влияют на уровень PlGF в крови. Вместе с тем, при сочетании трех и более факторов риска число беременных с низким уровнем PlGF (менее 100 пг/мл) статистически достоверно повышается в 2,5 раза.

В работе также была изучена степень изменения плацентарного фактора роста у беременных с гипертензивным синдромом в зависимости от наличия или отсутствия ЗВУР плода. Исследования показали, что при гипертензивных расстройствах, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и ЗВУР плода ($126,4 \pm 97,8$ пг/мл), концентрация PlGF в крови достоверно в 2,4 раза ниже ($p < 0,01$) по сравнению с беременными, у которых гипертензивный синдром протекает без ЗВУР плода ($48,6 \pm 20,8$ пг/мл).

Таблица 1. Зависимость между уровнем PlGF и клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии у обследованных пациенток

Факторы риска гипертензивных состояний	Уровень PlGF в крови (n=106)		p
	До 100 пг/мл Абс / %	Свыше 100 пг/мл Абс / %	
Первая беременность	5 / 4,7	72 / 67,9	<0,001
Наличие преэклампсии и эклампсии в анамнезе	2 / 1,9	11 / 10,4	<0,01
Интервал между родами до 2-х лет и свыше 10 лет	2 / 1,9	9 / 8,5	<0,01
Отягощенный семейный анамнез по преэклампсии	4 / 3,8	13 / 12,3	<0,05
Бесплодие в анамнезе	7 / 6,6	18 / 17,0	<0,05
Возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет	3 / 2,8	9 / 8,5	<0,05
ИМТ > 35	20 / 18,9	4 / 3,8	<0,01
Многоплодная беременность	7 / 6,6	1 / 0,9	<0,01
Экстрагенитальные заболевания матери	23 / 21,7	7 / 6,6	<0,01
Отсутствие факторов риска	13 / 12,5	18 / 16,9	>0,05

Таблица 2. Зависимость уровня PlGF в крови от сочетания различных факторов риска гипертензивных расстройств

Факторы риска гипертензивных состояний	Уровень PlGF в крови	
	До 100 пг/мл (n= 48) Абс / %	Свыше 100 пг/мл (n=58) Абс / %
Отсутствие факторов риска	13 / 27,1	18 / 31,0
Наличие одного фактора	9 / 18,7	16 / 27,5
Наличие двух факторов	11 / 22,9	17 / 29,3
Наличие трех и более факторов	15 / 31,2	7 / 12,1*

Прим.: * – достоверная разница между показателями в сравниваемых группах (p<0,05)

Таким образом, плацентарный фактор роста можно считать лабораторным маркером фетоплацентарной недостаточности при гипертензивных расстройствах, вызванных беременностью. Для проверки выдвинутой гипотезы нами было обследовано 105 беременных с клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии, начиная с первого триместра беременности. У всех беременных определялось содержание PlGF в крови в сроки гестации 20-24 недели, а также изучались параметры гемостаза (фибриноген, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, число тромбоцитов) и показатели маточно-плацентарного кровотока по доплерометрии.

Оказалось, что у 62 пациенток (59,0%) уровень PlGF оказался низким – 123,9±25,4 пг/мл, у остальных 43 (41,4%) пациенток этот показатель приближался к данным контрольной группы.

Анализ результатов комплексного обследования плацентарного фактора роста в сочетании с гемостазиограммой и доплерометрией маточно-плацентарного кровотока позволил выделить группы повышенного риска развития фетоплацентарной недостаточности и ЗВУР плода у 13 беременных (12,3%), преэклампсию – у 18 беременных (17,1%), гестационную гипертензию – у 31 беременной (29,5%). Изучение последующего течения беременности и ее исходов для матери и плода показало,

что из 105 женщин преэклампсия развилась у 16 беременных, ЗВУР плода на фоне гипертензивных расстройств – у 9 женщин, антенатальная гибель плода – у 2 пациенток, гестационная гипертензия – у 21, причем все они были из выбранной авторами группы риска. Среди женщин, не вошедших в группу риска развития гипертензии по уровню PlGF (43 беременные) беременность протекала нормально без гипертензивных расстройств.

Таким образом, прогностическая значимость уровня PlGF в крови для преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и ЗВУР плода довольно высока и составила 87,1% (у 27 из 31 беременной прогноз подтверждается), для гестационной гипертензии этот показатель несколько ниже и соответствует 67,7% (у 21 из 31 беременной прогноз оправдался). Он характеризует начальные признаки нарушений в фетоплацентарном комплексе, возникающие задолго до клинической манифестации плацентарной недостаточности.

Выводы

1. Гипертензивные расстройства при беременности сопровождаются снижением уровня плацентарного фактора роста в 4 раза по сравнению со здоровыми беременными;
2. Степень тяжести гипертензивных

нарушений обратно пропорциональна уровню PlGF в крови беременных;

3. При гипертензивных расстройствах, сопровождающихся фетоплацентарной недостаточностью и ЗВУР плода, концентрация PlGF минимальна;
4. Прогностическим маркером преэклампсии является уровень PlGF в крови в пределах 50-100 пг/мл, прогностическими критериями ЗВУР плода на фоне преэклампсии являются уровень PlGF в крови до 50 пг/мл, сочетание у беременных свыше трех клинико-анамнестических факторов риска, наиболее значимыми из которых являются ожирение, многоплодие и экстрагенитальные заболевания матери;
5. Прогностическая значимость уровня PlGF в крови для преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и ЗВУР плода довольно высока и составляет 87,1%, для гестационной гипертензии – 67,7%. Своевременная диагностика и прогнозирование синдрома гипертензии и фетоплацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска послужит реальным резервом снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

References

1. Cunningham F.G., Veno K.J., Bloom S.L., et al. Pregnancy Hypertension // Williams Obstetrics. 23rd Edition, McGraw-Hill Professional, New York, 2020, 706-755.
2. Lamarca B., Hutcheon J.A., Lisonkova S., Joseph K.S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2011; 25(4): 391–403.
3. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality // Curr Opin Obstet Gynecol. 2013 Apr; 25(2):124-32.
4. Laura A.M., Anouk P., Michael H., Evelyne R., Peter von Dadelszen. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada - Volume 30, Number 3, Supplement 1, March 2018.
5. Tardif C., Dumontet E., Caillon H., Misbert E., Dochez V., Masson D., Winer N. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population // J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 Jan;47(1):17-21.
6. McDonald S.D., Lutsiv O., Dzaja N., Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use // J. Gynaecol. Obstet. 2012; 118(2): 90–6.
7. Tasta O., Parant O., Hamdi S.M., Allouche M., Vayssiere C., Guerby P. Evaluation of the Prognostic Value of the sFlt-1/PlGF Ratio in Early-Onset Preeclampsia // Am J Perinatol. 2021 Aug;38(S 01):e292-e298
8. Antwi E., Amoakoh-Coleman M., Vieira D.L., Madhavaram S., Koram K.A., Grobbee D.E., Agyepong

- I.A., Klipstein-Grobusch K. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia // PLoS One. 2020 Apr 21;15(4):e 0230955
9. Weissgerber T.L., Roberts J.M., Jeyabalan A., Powers R.W., Lee M., Datwyler S.A., Gandle R.E. Haptoglobin phenotype, angiogenic factors, and preeclampsia risk // Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):358.e10-8.
 10. Kleinrouweler C.E., Wiegerinck M.M., Ris-Stalpers C., Bossuyt P.M., van der Post J.A., von Dadelszen P., Mol B.W., Pajkrt E. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis // BJOG. 2012 Jun; 119(7):778-87.
 11. Agrawal S., Shinar S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis // Hypertension. 2019 Nov;74(5):1124-1135.
 12. Chaemsaihong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction // J Obstet Gynecol. 2020 Jul 16:S0002-9378(20)30741-9.
 13. Liona C.P., Andrew S., Jonathan A. H., Anil K., Eran H., Hema D., Fabricio da S. C., Peter von Dadelszen, Harold D. M., Anne B. K., Gian C., Roberto R., The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // Int J Gynaecol Obstet. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
 14. Ghosh S.K., Raheja S., Tuli A., Raghunandan C., Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women // J Am Soc Hypertens. 2013 Mar-Apr;7(2):137-48.

Shahbazova N.A., Muradova Z.S., Suleymanova L.R.

SERUM PLACENTAL GROWTH FACTOR AS A PREDICTOR OF HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

Scientific-Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku

Summary. The aim of this study was to evaluate the significance of PlGF (placental growth factor) in the genesis of placental insufficiency in hypertensive disorders of pregnancy. In 106 pregnant women with hypertensive disorders (basic group I), 20 healthy pregnant women at the same gestational period (control group) and 105 pregnant with risk factors for preeclampsia at 20-24 weeks gestation (basic group II) was studied PlGF level. Anamnesis was collected from all pregnant women, ultrasound and dopplerometry examination of the fetus was performed, blood PlGF level was measured. Statistical data processing was performed using Statistica 6.0 and Microsoft Excel integrated system, non-parametric White-test (W-test), Pearson χ^2 test. It is established that the hypertensive disorders of pregnancy were associated with decreased PlGF 4 times as compared to healthy pregnant. Severity of hypertensive disorders was inversely proportional to the level of PlGF in blood in pregnant women. In hypertensive disorders accompanied by placental insufficiency and intrauterine growth retardation concentration of PlGF was minimal. Prognostic significance level PlGF in blood for pre-eclampsia and intrauterine growth retardation is high and amounts to 87.1%, for gestational hypertension – 67.7%.

Müəlliflərlə əlaqə üçün:

Süleymanova Leyla Rauf qızı – tibb üzrə fəlsəfə doktoru, Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun kiçik elmi işçisi, Bakı, Azərbaycan

E-mail: adilova-leila@mail.ru

ORCID: 0000-0003-1612-1897

DOI: 10.34921/amj.2021.4.016

Trofimov N.V.¹, Çuxriyenko A.V.¹, Barannik S.İ.¹, Kudryavseva V.Ye.²

ÜRƏK-DAMAR SİSTEMİ PATOLOGİYASI İLƏ AĞIRLAŞMIŞ MƏDƏ-BAĞIRSAQ QANAXMASI OLAN AHIL YAŞLI XƏSTƏLƏRDƏ İMMUN SİSTEM DƏYİŞİKLİKLƏRİNİN DİNAMİKASININ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

¹Dnepr Dövlət Tibb Universitetinin Ümumi cərrahlıq kafedrası, Dnepr, Ukrayna; ²Dnepryanı Dövlət Bədən Tərbiyəsi və İdman Akademiyası, Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə mədə-bağırsaq qanaxması olan və ürək-damar patologiyası ilə ağırlaşmış ahıl yaşlı xəstələrdə immun sistemin vəziyyətini və bu sistemin yerli endoskopik hemostazla əlaqəsini öyrənmək yolu ilə müalicə prosesini yaxşılaşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilir.

Tədqiqata 2 qrupa bölünmüş 35 xəstə cəlb edilmişdir: A qrupu – kardiovaskulyar patologiyaya görə standart müalicə almış xəstələr (n=20) və B qrupu – “ikili” müalicə almış xəstələr (n=15); yaşına, cinsiyyətinə, tədqiq edilən göstəricilərin təhlil metoduna görə tədqiqat qruplarına uyğun gələn 50 nəfərlik qrup isə kontrol kimi qəbul edilmişdir. Yerli hemostazın Forrest təsnifatına uyğun olaraq, mədə-bağırsaq qanaxması riskinin immun sistemin vəziyyəti ilə əlaqəsini müəyyənləşdirmək üçün qanda immun sistem göstəricilərindən interleykin-6 və interleykin-4-ün səviyyəsi analiz edilmişdir. Mədə-bağırsaq hemostazının vəziyyəti və xoraların ölçüləri ezofaqoqastroduodenoskopiya vasitəsilə müəyyənləşdirilmişdir.

Tədqiqat göstərmişdir ki, “ikiqat” hipotenziv terapiya almış xəstələr qrupunda iltihabyönlü və iltihab əleyinə təsir göstərən interleykinlərin səviyyəsi və o cümlədən dinamik dəyişikliklərində olan disbalans standart hipotenziv müalicə alan xəstələrdəkinə nisbətən daha aydın şəkildə təzahür edir və bu, mədə-bağırsaq qanaxmasının residivvermə riskinin artmasına səbəb olur.

Açar sözlər: mədə-bağırsaq qanaxmaları, ürək-damar sistemi patologiyası, Forrest təsnifatı

Ключевые слова: желудочно-кишечные кровотечения, патология сердечно-сосудистой системы, классификация по Forrest

Key words: gastrointestinal bleeding, pathology of the cardiovascular system, Forrest classification

Трофимов Н.В.¹, Чухриенко А.В.¹, Баранник С.И.¹, Кудрявцева В.Е.²

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ, ОТЯГОЩЕННЫХ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

¹Кафедра общей хирургии Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина; ²Приднепровская государственная академия физической культуры и спорта, Днепр, Украина

В статье представлены результаты исследования, проведенного с целью повышения эффективности лечения пожилых пациентов с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями, течение которых отягощено патологией сердечно-сосудистой системы путем исследования динамики показателей иммунной системы и их связи с местным эндоскопическим гемостазом. В исследование было включено 35 больных, разделенных на две группы: А –

пациенты, которые принимали терапию согласно стандартной схеме лечения кардиоваскулярной патологии ($n=20$), Б – «двойную» терапию ($n=15$). Группа контроля – 50 пациентов, которые по возрасту, полу, методикой определения основных показателей были подобны исследовательской группе. Были исследованы показатели иммунной системы – интерлейкин-6, интерлейкин-4 в зависимости от состояния местного эндоскопического гемостаза согласно классификации Forrest – для определения риска развития желудочно-кишечного кровотечения. Для определения последнего, а также локализации, размеров язвенного дефекта использована эзофагогастродуоденоскопия.

Исследование показало, что в группе больных, которые принимали «двойную» гипотензивную терапию динамика про- и противовоспалительных показателей, а именно их выраженный дисбаланс по сравнению с группой пациентов, принимающих стандартную гипотензивную терапию, свидетельствуют о высоком риске возникновения рецидива кровотечения.

Язвенные желудочно-кишечные кровотечения являются актуальной проблемой здоровья в мире. По данным Трофимова Н.В., Крышня В.П. в Украине частота последних увеличилась на 40%, ежегодно количество больных растет на 40-50 тысяч, послеоперационная летальность составляет 7-30%, особенно у пациентов пожилого возраста. Данная группа представлена пациентами как с хронической патологией сердечно-сосудистой системы, так и с острым инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом [1].

На протяжении последних 5 лет наблюдается рост числа острых кровотечений язвенного генеза из верхних отделов желудочно-кишечного тракта I-IV степени, особенно у пожилых пациентов из сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы [2].

По данным центра желудочно-кишечных кровотечений г. Днепр, III-IV уровни кровопотери (согласно классификаций P.L. Marino 1998) наблюдались у 50% пациентов с кардиоваскулярной патологией, которые принимали антикоагулянтную терапию [3].

Несмотря на развитие современных малоинвазивных методов лечения с использованием эндоскопического гемостаза и профилактики возникновения рецидива кровотечения, летальность вышеуказанной категории пациентов остается высокой и составляет 10-20%, а послеоперационная достигает 50% по данным таких авторов, как В.А. Шапринского, Е.Н. Шепетько, N.S. Abraham, Moller Hansen Jane [4-6].

Целью исследования является повыше-

ние эффективности лечения пожилых пациентов с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями путем исследования динамики показателей иммунной системы и их связи с местным эндоскопическим гемостазом.

Материал и методы исследования. Исследовав и проанализировав динамику течения желудочно-кишечных кровотечений на фоне острой патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда, установлено, что в период за 2019-2021 гг. в КНП «КБСМП» ДГС находились на лечении 35 пациентов пожилого возраста (по классификации ВОЗ – 61-90 лет). Из них мужчин 19 (54%), женщин – 16 (46%). Средний возраст составлял 76,3 лет. Полученные данные распределили на группы: А – пациенты, которые принимали терапию согласно стандартной схеме лечения кардиоваскулярной патологии ($n=20$), Б – «двойную» терапию ($n=15$), в состав которой входит прямой или непрямой антикоагулянт, или варфарин соответственно, антиагрегант и гипотензивный компонент – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сартаны, статины – в зависимости от клинической картины сердечной патологии. С исследования были исключены 5 пациентов из сопутствующей неврологической патологией (острым нарушением мозгового кровообращения) и тяжелой эндокринной патологией (декомпенсированным сахарным диабетом). В качестве контроля было отобрано категория из 50 пациентов – относительно здоровых пациентов (доноров), которые по возрасту, полу, методикой определения основных показателей были подобны исследовательской группе.

Обработка данных проведена с помощью лабораторных методов, основных показателей

иммунной системы – ИЛ-6, ИЛ-4, а также общеклинических методов – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) – для определения локализации, размеров язвенного дефекта и состояния местного эндоскопического гемостаза. Материалом для исследования иммунологических показателей служила венозная кровь, которую забирали из локтевой вены при госпитализации, на третьи и седьмые сутки нахождения в стационаре в одно и то же время для корректности результатов. Количественное определение концентрации интерлейкина-6, интерлейкина-4 в сыворотке крови проводили с помощью иммунофлюоресцентного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-бест», 2019 г. (г. Новосибирск) по рекомендациям производителя. Содержание этих показателей в исследуемых образцах определяли с помощью калибровочных кривых со значениями оптической плотности стандартных образцов в лаборатории медицинской академии.

Все выходные данные, полученные при выполнении работы, с целью оптимизации математической обработки вводились в базу данных, построенную с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики [7], реализованными стандартным пакетом прикладных программ Statistica for Windows 6.0. Для статистического анализа данных использовали дескриптивную статистику: M – среднее значение показателя, m – ошибка определения среднего, сравнение средних значений переменных осуществляли с помощью параметрического метода (t -критерия Стьюдента). В других случаях использовали непараметрический метод (U -критерий Манна-Уитни). Разница средних значений показателей считалась достоверной при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Проводился анализ распределения больных зависимо от степени кровопотери по классификации Marino (1998 г.) и установлено, что тяжелые степени кровопотери (большая и массивная) выявлено в 15 пациентов группы Б, составляя при этом 100% случаев (для расчета группа Б взята за 100%).

В процессе диагностики и лечения использовали классификацию язвенных кровотечений по Forrest в модификации В.И. Никишаева. При анализе состояния эндоскопического гемостаза установлено, что в основной группе ($n=35$) активное кровотечение F I – наблюдалось у 7 пациентов группы Б (20%). Большую часть составляют больные с явлениями нестойкого местного эндоскопического гемостаза с высоким риском рецидива кровотечения –

14 пациентов (40%) группы А и 8 – группы Б (23%), язвенный дефект без признаков кровотечения – 6 пациентов группы А (17%).

Результаты исследования и их обсуждение. Проанализированы медицинские карты стационарных больных в период за 2019-2021 гг. Установлено, что из 35 пациентов, которые были госпитализированы в городской центр кровотечений г. Днепр, 21 пациент (60%) страдают кровотечением из язвы двенадцатиперстной кишки, 14 (40%) – язвы желудка.

Определено, что 24 пациента госпитализированы в первые сутки: в срок 2-3 часа в стационар доставлено 3 (12,5%) пациентов, 4-5 часов – 4 (16,67%), 6-11 часов – 7 (29,17%), 12-24 часа – 10 (41,66%) случаев.

Проанализировав состояние местного эндоскопического гемостаза во время эзофагогастродуоденоскопии, определили, что оно связано с терапией, которую пациенты принимают для лечения патологии сердечно-сосудистой системы. Активное кровотечение (F I) наблюдалось у 7 пациентов (47%) группы Б. Высокий риск возникновения рецидива кровотечения (FII) определили у 14 пациентов (70%) группы А и у 8 (53%) – группы Б. Признаки недавнего кровотечения (FIII) отсутствовали у 6 пациентов (30%) группы А (для расчета группа А и Б взяты за 100%).

По данным Г.В. Дзяка, Т.А. Перцевой на сегодняшний день большая часть заболеваний связан с нарушением иммунной системы. Не исключением являются и желудочно-кишечные кровотечения. На всех этапах формирования специфического иммунного ответа организма доминирующая роль принадлежит цитокинам. Повышение уровня цитокинов является важным компонентом адекватной реакции организма при воспалении. В то же время чрезмерная экспрессия этих медиаторов вызывает изменения физиологических процессов в организме [8, 9].

В таблицах ниже определена динамика интерлейкина-6 и интерлейкина-4 у пациентов группы А и группы Б в зависимости от состояния местного эндоскопического гемостаза (табл. 1, 2).

Из таблицы 1 видно, что интерлейкин-6 зависимо от состояния местного эндоскопического гемостаза на момент гос-

Таблица 1. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в сыворотке крови пациентов группы пациентов, которые принимали стандартную гипотензивную терапию (группа А)

Состояние местного эндоскопического гемостаза	ИЛ-6 (М±m) пг/мл	Контроль (n=50)	ИЛ-4 (М±m) пг/мл	Контроль (n=50)
1 сутки				
Forrest II (n=14)	8,32±1,86 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,05	6,05±0,07	1,67±0,20 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest III (n=6)	9,82±4,32 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,05		3,04±1,08 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
3 сутки				
Forrest II (n=14)	6,97±0,77 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,05	6,05±0,07	3,39±1,19 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest III (n=6)	5,99±0,97 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k >0,05		1,18±0,05 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
7 сутки				
Forrest II (n=14)	8,9±0,98 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	2,40±0,85 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest III (n=6)	7,71±2,23 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,05		1,53±0,16 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	

Прим.: p_k – достоверность различий показателей по сравнению с группой наблюдения; p₁ – достоверность различий показателей по сравнению с первыми сутками; p₂ – достоверность различий показателей по сравнению с третьими сутками; p₃ – достоверность различий показателей по сравнению с седьмыми сутками

питализации был выше, чем в группе контроля, но большой разницы между показателями не выявлено. В случае высокого риска рецидива кровотечения (F II) на 7 сутки нормализации показателя не определялось. У пациентов со стабильным гемостазом (F III) интерлейкин-6 приближается к нормальным значениям (p>0,05). Показано резкое снижение содержание интерлейкина-4 при высоком риске развития рецидива кровотечения и при стабильном гемостазе, который не нормализуется к седьмым суткам нахождения пациента в стационаре (p>0,05).

Из таблицы 2 выявлено резкое повышение интерлейкина-6 зависимо от состояния местного эндоскопического гемостаза, особенно при активном кровотечении (F I) до 36,54±1,61 и при высоком риске рецидива кровотечения (F II) – до 33,87±2,01 с постепенным снижением к седьмым суткам, но нормализации показателя не наблюдается (p<0,01). Анализ полученных результатов исследования показал, что у больных, которые принимали «двойную» терапию отмечается повышение уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови в 6 раз при активном кровотечении и в 5 раз –

Таблица 2. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-4 в сыворотке крови пациентов группы пациентов, которые принимали «двойную» терапию (группа Б)

Состояние мест- ного эндоско- пического ге- мостаза	ІІ-6 (M±m) пг/мл	Контроль (n=50)	ІІ-4 (M±m) пг/мл	Контроль (n=50)
1 сутки				
Forrest I (n=7)	36,54±1,61 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01 p _k <0,01	6,05±0,07	2,34±0,47 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest II (n=8)	33,87±2,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p _k <0,01		2,23±0,50 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
3 сутки				
Forrest I (n=7)	32,56±4,67 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	2,19±0,33 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest II (n=8)	23,78±1,12 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05 p _k <0,01		1,75±0,2 p ₁ >0,05 p ₃ >0,05 p _k <0,01	
7 сутки				
Forrest I (n=7)	21,81±2,62 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p _k <0,01	6,05±0,07	2,02±0,32 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	7,39±0,24
Forrest II (n=8)	17,77±2,95 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p _k <0,01		1,67±0,26 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p _k <0,01	

Прим.: p_k – достоверность различий показателей по сравнению с группой наблюдения; p_1 – достоверность различий показателей по сравнению с первыми сутками; p_2 – достоверность различий показателей по сравнению с третьими сутками; p_3 – достоверность различий показателей по сравнению с седьмыми сутками

при высоком риске развития рецидива кровотечения ($p > 0,05$).

Другая ситуация наблюдается в случае исследования уровня интерлейкина-4. Последний снижен почти в 3-3,5 раз в исследуемых группах ($p < 0,01$).

Высокий уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и низкая активность противовоспалительного медиатора интерлейкина-4 определяют активность процесса, их длительная циркуляция у больных с язвенными кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного

тракта ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. При дисбалансе про- и противовоспалительных медиаторов в сторону первых риск рецидива кровотечения во второй группе увеличивается. Изменения количества провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 в периферической крови могут быть причиной и одним из механизмов возникновения рецидивов кровотечений [10].

Рассмотренные выше пациенты относятся к группе высокого операционного риска. Поэтому радикальные и условно-радикальные методы оперативных вмеша-

тельств не могут быть использованы из-за возможной декомпенсации кардиоваскулярной патологии как в интра-, так и в послеоперационном периоде.

В 2019 году была модифицирована методика способа хирургического лечения кровоточащей язвы пилоробульбарного отдела желудка и получен патент на полезную модель № 139011 от 10.12.2019 (Трофимова Н.В., Крышеня В.П., Чухриенко А.В.).

Отличающим признаком есть то, что после определения локализации язвы и кратера с кровоточащим сосудом препарируют слизистую оболочку рядом с кратером с последующим наложением подслизисто-мышечных горизонтальных матрацных швов через кратер язвы, тем самым выполняя тампонаду, слизистую прикрепляют по периферии.

Используя этот способ хирургического лечения, сокращая длительность оперативного вмешательства на 40-60 минут, что немаловажно у пожилых пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Выводы

1. Важным аспектом при выборе лечебно-диагностической тактики и метода оперативного вмешательства является выявленная у пациентов патология сердечно-сосудистой системы;

2. При анализе состояния местного эндоскопического гемостаза, показатель не-

стабильного гемостаза с высоким риском рецидива кровотечения у группы пациентов, которые принимали стандартную гипотензивную терапию выше по сравнению с группой больных, принимающих «двойную» гипотензивную терапию на 17 % за счет повышения группы пациентов с активным кровотечением в последней. Показатель стабильного гемостаза F III в группе А – 30%, что не наблюдалось в группе Б ($p<0,05$). Данные результаты играют важную роль в выборе лечебной тактики. Что касается активного кровотечения – то в группе А его не определялось, а в группе Б последний составил 47% ($p<0,05$);

3. В группе больных, которые принимали «двойную» гипотензивную терапию динамика про- и противовоспалительных показателей, а именно их выраженный дисбаланс по сравнению с группой пациентов, принимающих стандартную гипотензивную терапию, свидетельствуют о высоком риске возникновения рецидива кровотечения;

4. Модификации в оперативном лечении язвенных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией дают возможность выполнять операции с элементами радикализма, сокращая при этом длительность самой операции и наличие послеоперационных осложнений, а также послеоперационную летальность.

References

1. Trofimov M.V., Kryshen V.P. Khirurhichne likuvannia vyrazky dvanadtsiatypaloi kyshky, uskladnenoi krovotecheiu // Naukovyi zhurnal «Klinichna khirurhiia» - 2016. - №10. - S.12-14.
2. Shaprynskyi V.O. Taktyka i rezultaty likuvannia hostroi krovovtraty vyrazkovo-erozyvnoho urazhennia hastroduodenalnoi zony zastosuvannia preparativ hastro ahresyvnoi dii / V. O. Shaprynskyi, V. D. Romanchyk, V. M. Koval // Klin. khirurhiia. – 2014. – № 9. – S. 10 – 13.
3. Trofimov M.V., Kryshen V.P., Barannyk S.I., Chukhriienko A.V., Chabanenko H.M., Haiterov A.M. Kliniko-statystychni aspekty perebihu shlunkovo-kyshkovykh krovotech u khvorykh z patolohiieiu sertsevo-sudynnoi systemy. Dnipropetrovskiy naukovyi zhurnal «Medychni perspektyvy». – 2019. – №1. – S. 35-39.4.
4. Kovalchuk LY, Shepetko EM, Shaprynskyy VO. Innovatsiyni tekhnolohiyi khirurhichnoho likuvannia hostrykh shlunkovo-kyshkovykh krovotech [Innovative technologies of surgical treatment of acute gastrointestinal bleeding]. 2014:7-10.
5. Abraham N.S., Noseworthy P.A., Yao X. et al. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study // Gastroenterology, 2017. 152: 1014–1022.
6. Petersen Johanna, Moller Hansen Jane, de Muckadell Ove B. Schaffalitzky, Dall Michae, Hallas Jesper. A model to predict the risk of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs-related upper gastrointestinal bleeding for the individual patient. Basic and clinical pharmacology and toxicology. – 2019. – 126(5). – P. 437-443.

7. Petri A. Naglyadnaya statistika v meditsine. 2003:143.
8. Dzyak GV, Pertseva TO, Kuzmina AP, Potabashniy VA, Desyaterny VI. Metodolohichni pidkhody do otsinky immunoh statusu/navchalnyy posibnyk dlya pozaaudytornoyi roboty likarya-interna, I-II chasty. 2014:208.
9. Ramzanov V. V, Volovelskaya Y. L, Nipot E. E. Formirovanie sistemnogo vospaleniya i terapevticheskoy potentsial purinergicheskikh inhibitorov [Formation of systemic inflammation and therapeutic potential of purinergic inhibitors] // Experimental and clinical medicine. 2017;2(75):30-36. (In Russia).
10. Trofimov M.V., Kryshen V.P., Chukhriienko A.V. Patent na korysnu model №139011 Ukrainy «Sposib khirurhichnoho likuvannya krovotochyvoi vyrazky pilorobulbarnoho viddilu shlunka», Zaiavka № u201906812; podana 08.06.2019; vyd. 10.12.2019. Opubl. 10.12.2019, Biul. №23.

Trofimov N.V.¹, Chukhriienko A.V.¹, Barannyk S.I.¹, Kudryavtseva V.Y.²

FEATURES OF THE BODY'S IMMUNE SYSTEM MARKERS DYNAMICS IN ELDERLY PATIENTS WITH ULCERATIVE GASTROINTESTINAL BLEEDING COMPLICATED BY CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY

¹*Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine;*

²*State academy of physical culture and sports, Dnipro, Ukraine*

Summary. The article presents the results of a study conducted to improve the effectiveness of treatment of elderly patients with ulcerative gastrointestinal bleeding complicated by cardiovascular system pathology by studying the dynamics of the immune system markers and their relationship with local endoscopic hemostasis. The study included 35 patients, divided into two groups: A - patients who received therapy according to the standard treatment regimen for cardiovascular pathology (n=20), B - "double" therapy (n=15). The control group consisted of 50 patients who, in terms of age, gender, and the method for determining the main indicators, were similar to the research group. We studied the parameters of the immune system - interleukin-6, interleukin-4 and their relationship with clinical symptoms - to determine the risk of gastrointestinal bleeding. To determine the localization, size of the ulcer and the state of local endoscopic hemostasis, esophagogastroduodenoscopy was used.

The study shows that in the group of patients who took "double" antihypertensive therapy, the dynamics of pro- and anti-inflammatory parameters, namely, their pronounced imbalance in comparison with the group of patients taking standard antihypertensive therapy, indicate a high risk of recurrent bleeding.

Автор для корреспонденции:

Чухриенко Алла Викторовна – ассистент кафедры общей хирургии Днепропетровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

E-mail: alla.chyhriienko@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.017

**Yevtuşok V.V., Skripnikov A.N., Boyko D.İ., Sonnik Q.T.,
Borisenko V.V., Kazakov A.A.****MÜXTƏLİF NÖV MEDİKAMENTÖZ MÜALİCƏ ALAN ŞİZOFRENIYALI
XƏSTƏLƏRDƏ BRUKSİZM VƏ STOMATOLOJİ STATUS***Poltava Dövlət Tibb Universitetinin Psixiatriya, nevrologiya və tibbi psixologiya kafedrası*

Xülasə. Şizofreniyalı 51 xəstədə həyat keyfiyyətinin azalma dərəcəsini, ağız boşluğunun gigiyenasını və yanaşı gedən stomatoloji pozuntuları araşdırmaq məqsədilə tədqiqat aparılmışdır. Xəstələr 2 qrupa bölünmüşdür: 1) neyroleptik və epilepsiya əleyhinə vasitələrin kombinasiyası ilə müalicə edilənlər (16 xəstə); 2) 2 neyroleptik dərman vasitəsinin kombinasiyası ilə müalicə edilənlər (35 xəstə). Bütün xəstələrlə fərdi söhbət aparılaraq, ümumi və stomatoloji profilli şikayətləri öyrənilmiş, həmçinin stomatoloji müayinə vasitəsilə karioz, plamblaşmış və çıxarılmış dişlərin sayı, Qrin-Vermilyanın sadələşdirilmiş əmsalları və papilyar-marginal-alveolyar əmsalları araşdırılmışdır.

İki neyroleptik vasitənin kombinasiyası ilə müalicə alan xəstələr neyroleptik vasitə ilə anti-konvulsant preparatın kombinasiyası almış xəstələrdəkinə nisbətən daha pis ağız boşluğu gigiyenasına malik olmuşdur ki, müəlliflər bunu antikonvulsantların normotimik effekti ilə izah edirlər.

Tədqiqat şizofreniyanın medikamentoz müalicəsi ilə bruksizmin inkişaf etmə ehtimalı arasında əlaqə olduğunu göstərmişdir. Belə ki, neyroleptik preparatla epilepsiya əleyhinə təsir göstərən dərman vasitəsinin kombinasiyası vasitəsilə müalicə alan xəstələrdə bruksizmin daha çox rast gəlinməsi aşkar edilmişdir. Aparılmış tədqiqatın nəticələrinə əsasən müxtəlif növ medikamentoz müalicə alan xəstələrdə bruksizmin yaranma ehtimalının proqnostik modeli tərtib edilmişdir.

Açar sözlər: bruksizm, stomatoloji status, şizofreniya

Ключевые слова: бруксизм, стоматологический статус, шизофрения

Key words: bruxism, stomatological status, schizophrenia

**Евтушок В.В., Скрыпников А.Н., Бойко Д.И., Сонник Г.Т.,
Борисенко В.В., Казаков А.А.****БРУКСИЗМ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ
С ШИЗОФРЕНИЕЙ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ***Кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии
Полтавского государственного медицинского университета, Полтава, Украина*

В ходе исследований были обследованы 51 пациент с клиническим диагнозом шизофрения, которые были разделены на 2 группы: 1 – пациенты, которые находились на лечении комбинацией нейролептическим и противоэпилептическим средством (16 человек); 2 – пациенты, которые принимали комбинацию двух нейролептиков (35 человек). Всем пациентам было проведено клиническое интервью с определением основных жалоб общего и стоматологического профиля, а также стоматологическое обследование с определением количества кариозных, пломбированных и удаленных зубов, упрощенного индекса Грина-Вермильона и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса. Пациенты, получавшие лечение двумя нейролептическими средствами в сравнении с комбинацией нейролептик и антиконвульсант, имели худшее гигиеническое состояние полости рта, что может быть связано с нормотимическим эффектом антиконвульсантов. Выявлена связь формы медикаментозной терапии шизофрении с вероятностью развития бруксизма. Установлена вероятность развития брук-

сизма с большей частотой у пациентов, находящихся на лечении комбинацией нейролептиков с противоэпилептическими средствами. Построено прогностическую модель определения вероятности развития бруксизма у пациентов с шизофренией, получающих разное медикаментозное лечение.

Пациенты, страдающие от заболеваний психики, являются группой людей, которым присуще игнорирование гигиены полости рта, в результате чего могут возникать стоматологические заболевания и ухудшаться общее состояние здоровья. С другой стороны, немаловажным компонентом, влияющим на гигиенические привычки пациентов с расстройствами психики, является медикаментозная терапия [1]. В частности, люди с шизофренией осознают, что у них плохая гигиена полости рта, но они недостаточно мотивированы, чтобы заботиться о своем стоматологическом здоровье [2].

Шизофрения – тяжелое, пожизненное психическое расстройство, которым страдает около 1% населения мира. Заболевание характеризуется положительными, отрицательными и когнитивными симптомами и может приводить к значительным функциональным нарушениям [3]. На клиническое течение шизофрении могут влиять различные факторы, в частности соматическое здоровье, стоматологический статус и даже биоритмологические особенности пациента. Медикаментозное лечение, нацеленное на коррекцию психического состояния при шизофрении, должно максимально учитывать сопутствующие конфаундеры с целью обеспечения наилучшего результата [4].

Среди пациентов с шизофренией отмечается снижение качества жизни и гигиены ротовой полости, а также развитие сопутствующих стоматологических расстройств [5]. Одной из патологий людей с шизофренией, привлекающих внимание исследователей, является бруксизм. Бруксизм – это оральная парафункциональная деятельность, которая характеризуется избыточным скрежетанием зубов или сжатием челюстей, которое в дальнейшем приводит к потере жевательной эффективности и снижению эстетичности ротовой полости [6]. Бруксизм – это важный фактор при выборе лечебной тактики, по-

скольку выступает противопоказанием к изготовлению некоторых конструкций, например керамических коронок. У этого заболевания недостаточно изучены этиология и механизмы возникновения [7]. В то же время оно требует особого подхода к выбору схемы лечения, что обуславливает необходимость понимания и оценки факторов риска его возникновения [8,9].

Кроме того, психотропные лекарства имеют значительное количество косвенных эффектов и побочных реакций, среди которых отмечается влияние на жевательную мускулатуру [10]. Таким образом можно выделить 2 главных компонента ухудшения стоматологического здоровья у пациентов с шизофренией: первичный – снижение мотивации и заинтересованности в собственном благополучии или дефицит внимания к состоянию полости рта, а также вторичный – влияние медикаментозной терапии на работу жевательной мускулатуры. Однако влияние комбинированной терапии антипсихотическими препаратами на стоматологический статус пациентов остается неизученной.

Материал и методы исследования. В ходе исследований был обследован 51 пациент с клиническим диагнозом шизофрения (F20), находившихся на стационарном лечении в коммунальном предприятии «Полтавское областное заведение оказания психиатрической помощи Полтавского областного совета». Всем пациентам было проведено стоматологическое обследование с определением следующих стоматологических параметров:

1) Количество кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных зубов (У), сумма которых соответствует индексу КПУ для интерпретации интенсивности кариеса.

2) Упрощенный индекса Грина-Вермильона (ИГВ).

3) Папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА), где по признакам воспаления определяли наличие и распространенность воспалительного процесса на различных частях десен по трехбалльной шкале, а расчет индекса проводили как процентное отношение суммы всех баллов, разделенной на тройное

количество обследуемых зубов.

Для определения ИГВ наносили раствор Шиллера-Писарева на вестибулярные поверхности зубов 11, 31, 16 и 26, а также на язычные поверхности зубов 36 и 46. Далее анализировали площадь зубных отложений (мягких и твердых) по трёхбалльной шкале. Индекс рассчитывали, как сумму всех баллов мягких отложений на поверхностях зубов, разделенных на сумму обследуемых зубов и сумму всех баллов твердых зубных отложений разделенных на сумму обследуемых зубов;

Также пациентам было проведено клиническое интервью с определением основных жалоб общего и стоматологического профиля. Для определения схемы их медикаментозной терапии были обработаны истории болезней пациентов. Исходя из полученных данных пациенты были разделены на 2 группы, а именно:

- группа 1 (n=16 человек) – пациенты, которые находились на лечении комбинацией нейролептическим и противоэпилептическим средством;
- группа 2 (n=35 человек), которая принимала комбинацию двух нейролептиков.

Бруксизм определяли по характерной клинической картиной, а именно:

- стертость зубов;
- трещины и переломы зубов;
- повышенная чувствительность зубов;
- воспаление периодонтальной связки;
- гипертрофия жевательных мышц;
- тризма;
- синдром «зубчатого языка»;
- боль в височно-нижнечелюстном суставе.

Статистическую обработку проводили в программе IBM SPSS Statistics v.26.0. Сравнительный анализ было проведено с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а также критерия Фишера. Для оценки степени влияния назначения медикаментозного препарата конкретной группы на вероятность обнаружения бруксизма был использован метод построения деревьев решений (CHAID-анализ) с последующим исследованием адекватности модели путем ROC-анализа. Статистически значимыми отличия принимались при вероятности нулевой гипотезы $>0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По показателю упрощенного индекса Грина-Вермилльона, медиана которого в группе 1 составила 3,0 (2,2 -3,4), что соответствует плохому показателю ИГВ, а в группе 2 – 4,0 (3,5-5,0), что соответствует

очень плохому показателю ИГВ. Было обнаружено статистически значимую разницу ($p = 0,042$), которая указывала на худшее гигиеническое состояние полости рта у больных группы 2.

По показателю индекса КПУ в группе 1 медиана составила 20,5 (18,25-29,5), а в группе 2 – 28,5 (20,0-30,0). Статистически значимой разницы между исследуемыми показателями выявлено не было.

По показателю папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса в группе 1 медиана составила 23,0(4,2-26,2), а в группе 2 – 50,0 (6,1-67,8). Статистически значимой разницы не было обнаружено.

При оценке показателя гиперсаливации значимой разницы между группами найдено не было ($F=0,357$, $df=1$, $p=0,55$). Для показателя ксеростомии также значимых отличий между группами выявлено не было ($F=0,952$, $df=1$, $p=0,329$).

При анализе частотного распределения групп по показателю ИГВ установлена в группе пациентов 2 значимо ($\chi^2=11,57$, $p=0,021$) превалирует «очень плохой» гигиенический индекс. Заметим, что во время определения этого индекса у 4 пациентов отсутствовали зубы, на которых проводится оценка индекса, поэтому они были исключены из анализа.

Нами выявлено, что у 16 (31,4%) пациентов исследуемой группы присутствовал бруксизм. Проведенный CHAID-анализ показал, что вероятность возникновения бруксизма при использовании атипичных нейролептиков составляет 14,3%, а противоэпилептических препаратов – 16,7%. При этом назначение типичных нейролептиков не влияет на эту вероятность, что может быть обусловлено генезом возникновения бруксизма в качестве побочного эффекта используемых препаратов. Схема анализа представлена на рис. 1.

Для оценки качества прогностической модели нами была построена ROC-кривая, площадь под которой составила $AUC = 0,815 \pm 0,75$, 95 ДИ = 0,669-0,962, $p < 0,001$. При этом чувствительность модели составила 84,6%, а специфичность – 68,8%. Такие результаты анализа указывают на адекватность рассчитанной модели, что продемонстрировано на рис. 2.

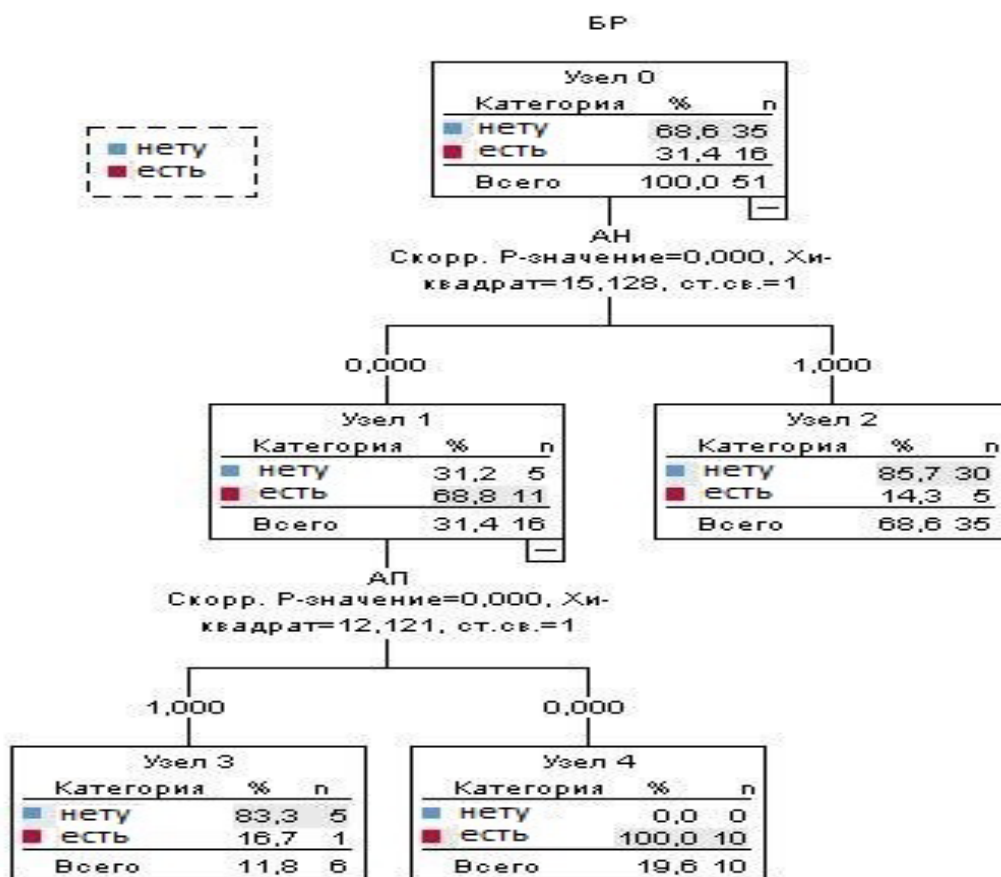


Рис. 1. Прогностическая модель расчета риска развития бруксизма у пациентов с шизофренией на фоне различной медикаментозной терапии на основе CHAID-анализа:
 БР – наличие бруксизма, АН – использование атипичных нейролептиков,
 АП – использование антиэпилептических средств

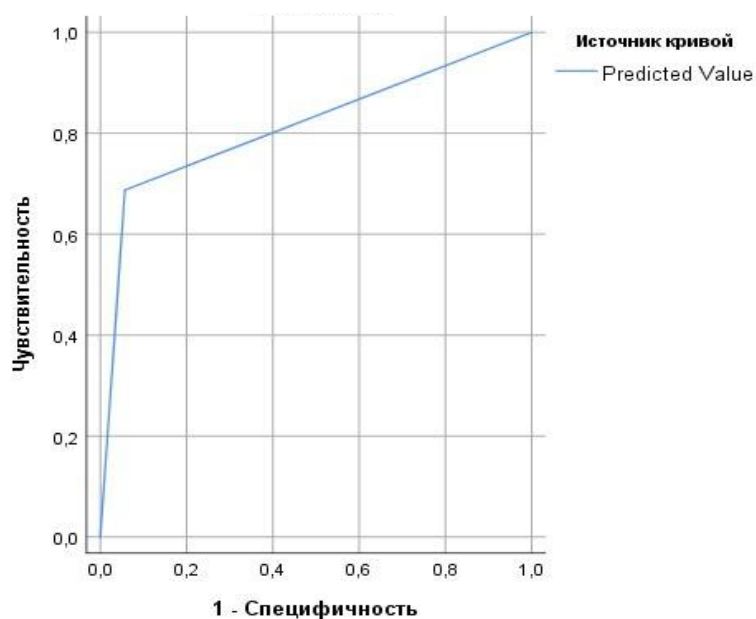


Рис. 2. ROC-анализ прогностической модели расчета риска развития бруксизма у пациентов с шизофренией на фоне различной медикаментозной терапии

На основе полученных результатов, мы можем предположить, что причиной развития бруксизма у пациентов с клиническим диагнозом шизофрении является однообразное использование типичных нейролептиков, которые в свою очередь оказывают антагонистическое действие на дофаминергические рецепторы 2 типа. В то же время, у пациентов к которым применялись атипичные нейролептики значительно реже проявлялся бруксизм, что можно связать с антагонистическим действием атипичных нейролептиков на дофаминергические и серотонинергические рецепторы. Также использование нейролептиков в комплексе с противоэпилептическими средствами демонстрируют худшие показатели состояния гигиены полости рта, что вероятно связано с нормотимическим влиянием последних у пациентов с шизофренией и подтверждается результатами анализа деревьев решений.

Обсуждение результатов. Так как этиология и патогенез бруксизма до сих пор остаются недостаточно изученными мы предлагаем вероятный механизм развития бруксизма под действием исследуемых препаратов у пациентов с шизофренией, которые влияют на нейротрансмиттер-

ную передачу, что основывается на построенной нами прогностической модели.

Согласно рис.3, возникновение бруксизма при воздействии типичных нейролептиков может происходить за счет репрессии дофаминовых рецепторов, что приводит к блокировке нервного импульса по нигростриарному пути, и, в свою очередь, приводит к потере контроля моторики жевательной мускулатуры. Однако при этом имеются противоречивые данные о влиянии дофаминергических препаратов на амплитуду и силу сокращений, а также частоту эпизодов возникновения бруксизма [11]. С другой стороны, атипичные нейролептики, репрессируя серотониновые рецепторы 5 типа, приводят к усилению нервного импульса по мезокортикальному пути, что в свою очередь нормализует контроль моторики, и подавляет развитие бруксизма [12].

Патофизиологический путь развития бруксизма тесно связан с нейротрансмиттерным балансом, а в особенности с концентрациями серотонина и дофамина [13]. Известны единичные случаи развития вторичного бруксизма и на фоне приема атипичных нейролептиков, в частности арипипразола, что в свою очередь может быть



Рис. 3. Вероятный механизм развития бруксизма под действием препаратов, влияющих на нейротрансмиттерную передачу

связано с исходным состоянием серотонинергической системы и является больше патологической реакцией нежели частым эффектом препаратов этой группы [14]. Пациенты с шизофренией нередко пренебрегают личной гигиеной, и их жизнь почти не структурирована. Их не волнуют встречи, распорядок дня и социальные ожидания. В таких случаях ухудшается состояние ротовой полости, что может отражаться и на их общем состоянии здоровья [15]. Таким образом, атипичные нейролептики за счет антагонистического действия на серотониновые рецепторы уменьшают развитие бруксизма в сравнении с дофаминергическим действием типичных нейролептиков, что в свою очередь может улучшать качество жизни и общее здоровье пациентов с шизофренией.

Пациенты, получавшие лечение двумя нейролептическими средствами в сравнении с комбинацией нейролептик и антиконвульсант, имеют худшее гигиеническое

состояние полости рта, что может быть связано с нормотимическим эффектом антиконвульсантов. Выявлена связь формы медикаментозной терапии шизофрении с вероятностью развития бруксизма. Установлено вероятность развития бруксизма с большей частотой у пациентов, находящихся на лечении комбинацией нейролептиков с противоэпилептическими средствами. Построено прогностическую модель определения вероятности развития бруксизма у пациентов с шизофренией, получающих разное медикаментозное лечение. Знание влияния медикаментозной терапии основного заболевания может улучшить предоставление стоматологической помощи указанной когорте пациентов. Планирование и проведение эффективных терапевтических и реабилитационных мероприятий в отношении здоровья полости рта требует многосторонний подход у пациентов с шизофренией.

References

1. Torales J., Barrios I., González, I. Oral and dental health issues in people with mental disorders // *Medwave*. – 2017. – Vol. 17(8). – P.e7045. doi:10.5867/medwave.2017.08.7045
2. Agarwal D., Kumar A., Kumar V., Sethi, S. Oral health perception and plight of patients of schizophrenia // *International journal of dental hygiene*. – 2021. – Vol.19(1). – P.121–126. doi:10.1111/idh.12467
3. Nucifora F. C., Woznica E., Lee B. J., Cascella N., Sawa, A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives // *Neurobiology of disease*. – 2019. Vol. 131. – P.104257. doi:10.1016/j.nbd.2018.08.016
4. Boiko D.I., Zhyvotovska L.V., Sonnik G.T., Skrypnikov A.M. Clinical and psychopathological characteristics of the autoaggressive behavior in patients with the first psychotic episode with considering circadian rhythms // *Wiadomosci Lekarskie*. – 2017. – Vol.70(3 pt 2). – P.553-557. PMID: 28713080
5. Goldstein G., DeSantis L., Goodacre C. Bruxism: Best Evidence Consensus Statement // *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontist*. – 2021. Vol. 30(S1). – P. 91–101. doi:10.1111/jopr.13308
6. Emodi-Perlman A., Eli I., Smardz J., Uziel N., Wieckiewicz G., Gilon E. et al. Temporomandibular Disorders and Bruxism Outbreak as a Possible Factor of Orofacial Pain Worsening during the COVID-19 Pandemic-Concomitant Research in Two Countries // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol.9(10). – P.3250. doi:10.3390/jcm9103250
7. Riley P., Glenney A. M., Worthington H. V., Jacobsen E., Robertson C., Durham J. et al. Oral splints for temporomandibular disorder or bruxism: a systematic review // *British dental journal*. – 2020. – Vol.228(3). – P.191–197. doi: 10.1038/s41415-020-1250-2
8. Essali A., Rihawi A., Altujjar M., Alhafez B., Tarboush A., Alhaj Hasan N. Anticholinergic medication for non-clozapine neuroleptic-induced hypersalivation in people with schizophrenia // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013. – Vol.12. – P.CD009546. doi:10.1002/14651858.CD009546.pub2

9. De Berardis D., Rapini G., Olivieri L., Di Nicola D., Tomasetti C., Valchera A. et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine // *Therapeutic advances in drug safety*. 2018. – Vol.9(5). – P.237–256. doi: 10.1177/2042098618756261
10. Asenjo Lobos C., Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S. et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2010. – Vol. 11. – P.CD006633. doi: 10.1002/14651858.CD006633.pub2
11. Bhattacharjee B., Saneja R., Bhatnagar A., Gupta P.. Effect of dopaminergic agonist group of drugs in treatment of sleep bruxism: A systematic review // *J Prosthet Dent*. – 2021. –S.0022-3913(20). – P.30752-6. doi:10.1016/j.prosdent.2020.11.028
12. Falisi G., Rastelli C., Panti F., Maglione H., Quezada Arcega R.. Psychotropic drugs and bruxism // *Expert Opin Drug Saf*. – 2014. – Vol.13(10). – P.1319-26. doi:10.1517/14740338.2014.947262
13. Giovanni A., Giorgia A. The neurophysiological basis of bruxism // *Heliyon*. – 2021. – Vol.7(7). – P.e07477.
14. Guler Aksu G., Bozduman S. Aripiprazole-induced bruxism in a child: A case report // *Asia Pac Psychiatry*. – 2020. – Vol.12(3). – P.e12389.
15. van der Gaag M. Serie: Psychische stoornissen in de mondzorgpraktijk. Psychotische stoornissen in het schizofrenie spectrum [Mental disorders in the dental practice. Psychotic disorders in the schizophrenia spectrum] // *Ned Tijdschr Tandheelkd*. – 2021. – Vol.128(4). – P.197-201. doi:10.5177/ntvt.2021.04.20084

Yevtushok V.V., Skrypnikov A.M., Boiko D.I., Sonnik G.T., Borisenko V.V., Kazakov A.A.

BRUXISM AND DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA IN DIFFERENT TYPES OF MEDICAL THERAPY

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Summary. In the research 51 patients were examined, which were divided into 2 groups: 1 - patients being treated with a combination of antipsychotic and antiepileptic drugs (16 patients); 2 - patients taking a combination of two antipsychotics (35 patients). All patients underwent a clinical study with the determination of the general and dental profile, as well as a dental examination. Patients who received treatment with two antipsychotics in comparison with a combination of an antipsychotic and an anticonvulsant had a worse hygienic state of the oral cavity. The likelihood of developing bruxism with the best choice in patients undergoing treatment with a combination of antipsychotics with antiepileptic drugs has been established. A prognostic model has been built for determining the likelihood of developing bruxism in patients with schizophrenia receiving various drug treatments.

Автор для корреспонденции:

Бойко Дмитрий Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Полтавского государственного медицинского университета, Полтава, Украина

E-mail: bojko998@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.018

Zeynalov N.C., Rüstəmov E.A., Həsənov A.R.

**POSTOPERASİON YIRTIQLARIN MEYDANA ÇIXMASINDA QARIN DİVARININ
TİKİLMƏSİ ZAMANI TƏTBİQ EDİLƏN TEXNİKİ ÜSULLARIN ROLU***Akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi, Bakı*

Məqələdə postoperasion yırtıqların meydana çıxmasında qarın divarı tikilərkən tətbiq edilən cərrahi üsulların rolunun öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqat işi barədə məlumat verilmişdir. Tədqiqata açıq üsulla böyük abdominal əməliyyatlara məruz qalmış və postoperasion yırtıqların meydana çıxması baxımından uzaq nəticələri öyrənilmiş 137 xəstənin materialları daxil edilmişdir. 10 xəstədə (7,3%) postoperasion yırtıqlar meydana çıxmışdır. Reverdin-Multanovski üsulu ilə fasiləsiz "kilidli" tikiş texnikası tətbiq edilmiş 26 xəstədən 4-də (15,38%), cərrahi kəsiyi böyükölçülü adi fasiləsiz üsulla tikilmiş 62 xəstədən 6-da (9,68%) yırtıqlar müəyyən edilmiş, kiçikölçülü tikiş texnikası tətbiq edilmiş 49 xəstədən isə heç birində yırtıq qeydə alınmamışdır. İstifadə edilmiş sapın uzunluğunun yara uzunluğuna nisbəti (SU:YU) yırtıq törənmiş xəstələrdə orta hesabla $2,5 \pm 0,2$, yırtıq yaranmamış xəstələrdə $3,0 \pm 0,06$ olmuşdur. Ən yüksək rastgəlmə tezliyi (16,13%) isə SU:YU nisbəti 3-dən kiçik olmaqla böyük tikiş texnikası tətbiq edilmiş xəstələrdə müşahidə edilmişdir. Aparılan çoxvariantlı analizlər qeyri-cərrahi risk amilləri ilə yanaşı, "kilidli" fasiləsiz və SU:YU < 3 olmaqla böyükölçülü adi fasiləsiz tikiş texnikalarının tətbiqinin müstəqil risk faktoru təşkil etdiyini və kiçiktikişli texnikanın daha effektiv üsul olduğunu göstərmişdir.

Açar sözlər: laparotom yaranın tikilmə üsulları, tikiş texnikası, postoperasion yırtıqlar

Ключевые слова: методы ушивания брюшной стенки, техника наложения швов, послеоперационные грыжи

Key words: abdominal wound closure methods, suture technique, incisional hernias

Postoperasion ventral yırtıqlar müasir cərrahiyyənin həllini tapmamış aktual problemlərdən biri olaraq qalmaqdadır. Abdominal əməliyyatlardan sonra bu ağırlaşmaya 2-20% hallarda rast gəlinəndi bildirilir [1, 2]. Alloprotezların geniş tətbiqi ilə postoperasion yırtıqların cərrahi müalicəsinin nəticələri xeyli yaxşılaşmış olsa da, residiv göstəriciləri hələ də kifayət qədər yüksəkdir və 24-37% səviyələrində qalmaqdadır [2, 3].

Bu yırtıqların meydana çıxmasında birləşdirici toxumada kollagen zülallarının dəyişikliklərinin, cərrahi yara infeksiyasının, xəstənin ümumi qidalanma vəziyyətinin, piylənmənin və qarındaxili təzyiqi artıran bir çox patologiyaların rolu göstərilmişdir [4]. Risk amillərinin digər bir qrupunu isə cərrahi kəsinin tikilməsi zamanı onun yerli mexaniki xüsusiyyətlərinə ciddi şəkildə təsir göstərən amillər təşkil edir. Son onilliklər ərzində dövrü ədəbiyyatda müxtəlif cərrahi kəsik növlərinin,

sorulan və sorulmayan tikiş materiallarının, fasiləli və fasiləsiz tikiş texnikalarının tətbiqinin postoperasion yırtıqların meydana çıxmasındakı rolunu əks etdirən çox sayda məlumatlar dərc edilmişdir [5]. Bir çox araşdırmalarda fasiləsiz tikiş zamanı sərf olunmuş sap uzunluğunun yara uzunluğuna nisbəti (SU:YU) və tikiş ölçüsü kimi məhfumların əhəmiyyəti xüsusi qeyd edilir [6, 7]. Problemin həlli istiqamətində atılmış yeni bir addım isə cərrahi kəsiklərin tikilməsi zamanı qarın divarının sintetik torlarla preventiv olaraq möhkəmləndirilməsi prinsipinə əsaslanır. Lakin infeksiya və fistula riskinin olması, maliyyə vəsaitinə tələbatın artması və s. səbəblərdən bu üsul hələ ki, az tətbiq edilir [8].

Problemə münasibətin get-gedə dəyişməsi, qəbul edilmiş vahid taktikanın olmaması, eyni mərkəzlərdə çalışan cərrahların belə, qarın divarı yarasının tikilməsində fərqli metodlardan istifadə etmələri göstərir ki, bu sahədə op-

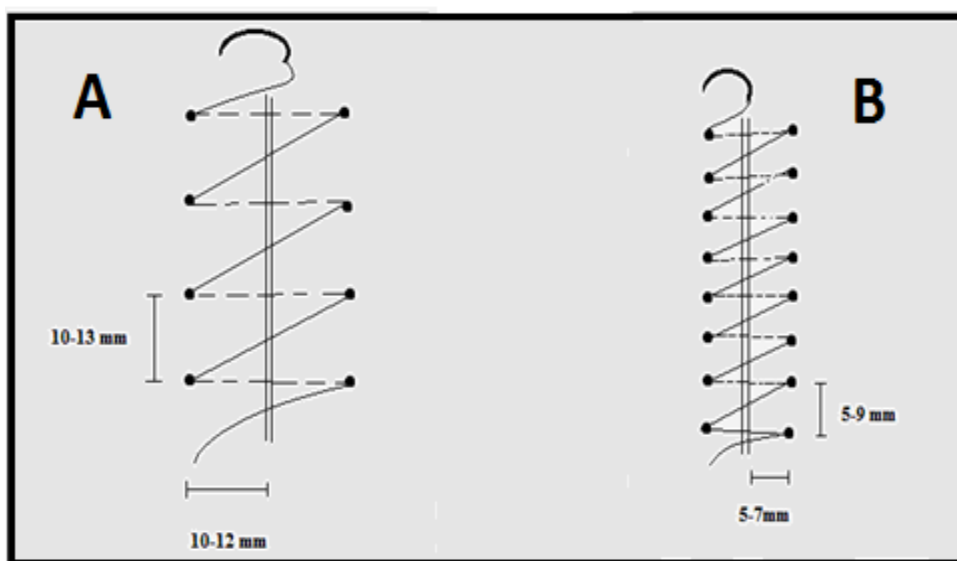
timal strategiyanın müəyyənləşməsi üçün yeni araşdırmalara ehtiyac vardır [9]. Təqdim olunan elmi tədqiqat işinin də məqsədi laparotom yaraların tikilməsi zamanı tətbiq edilən müxtəlif cərrahi texnika üsullarının bu yırtıqların meydana çıxmasındakı rolunun öyrənilməsindən ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Prospektiv xarakterli olan bu tədqiqatın əsasını akad. M.A.Topçubaşov ad. ECM-nin cərrahi gastroenterologiya şöbələrində bir il müddətində açıq üsulla böyük abdominal əməliyyatlara məruz qalmış və uzaq nəticələrinin öyrənilməsi mümkün olmuş 137 xəstənin materialları təşkil etmişdir (tədqiqata yaşı 18-dən aşağı olan xəstələr və mədə xərçənginə görə əməliyyat olunanlar daxil edilməmişdir). Perioperativ dövrdə xəstələrin demoqrafik parametrləri, yanaşı xəstəlikləri, aparılmış əməliyyatın xüsusiyyətləri, o cümlədən əməliyyatlar zamanı tətbiq edilən cərrahi kəsiyin növü və onun uzunluğu, laparotom yaranın tikilməsində istifadə edilən tikiş materialının növü, yaranın tikilmə texnikası, tikişə götürülən toxumanın qalınlığı, tikişlərarası intervalın ölçüsü və tikiş materialının uzunluğu (fasiləsiz tikiş bitdikdən sonra qalan sapın uzunluğu əsasında müəyyən edilib) detallı şəkildə qeyd edilmişdir. Bu zaman seçilən material və üsullar cərrahın şəxsi mülahizəsi əsasında, adətən tətbiq edilən metod üzrə həyata keçirilmişdir. Tədqiqatın "kor", gizli xarakterli olmasını təmin etmək üçün tikiş texnikasının diqqət etdiyimiz detalları cərraha bildirilmədən qeydə alınmışdır.

Fasiləsiz tikiş texnikasının tətbiqi zamanı poli-propilen tərkibli sorulmayan və polidioksanon tərkibli gec sorulan saplardan istifadə edilmişdir. İstifadə olunmuş tikiş texnikasının növünə görə bu xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür: I qrupa Reverdin-Multanovski üsulu ilə "kilidli" tikiş texnikası, II qrupa adi fasiləsiz böyük tikiş texnikası (aponevroz toxumasının 10-12 mm kənarından keçməklə və 10-13 mm intervalla icra edilmiş) və III qrupa isə adi fasiləsiz kiçik tikiş texnikası (aponevroz toxumasının 5-7 mm kənarından keçməklə və 5-9 mm intervalla icra edilmiş) tətbiq edilmiş xəstələr daxil olmuşdur (şəkil).

Perioperativ dövrdə xəstələr daha əvvəlki tədqiqatlarımıza əsaslanaraq müəyyən etdiyimiz qeyri-cərrahi risk amilləri baxımından dəyərləndirilmiş, aparılmış və müəlliflərin tərtib etdiyi proqnostik hesablama sistemi üzrə onların risk qrupuna aid olub-olmadığı müəyyən edilmişdir [10].

Məlumatların statistik işlənməsi zamanı orta göstəricilər əsasən *riyazi orta kəmiyyət $\pm$ orta xəta ($M \pm m$)* ilə ifadə edilmişdir. Qruplar arasında kateqorial dəyişənlərin müqayisəsi Pirsonun χ^2 və Fişerin dəqiq meyarları ilə, normal paylanmış sayılan dəyişənlər üçün orta göstəricilər Studentin t-meyarı və ANOVA vasitəsilə, qeyri-normal paylanan dəyişənlərdə isə Mann-Uitninin U-meyarı əsasında aparılmışdır. IBM SPSS Statistics 22 proqramı ilə multivariant logistik reqressiya analizi aparılaraq müxtəlif cərrahi metodların müstəqil risk faktoru kimi dəyəri ($p < 0,05$ olmaqla) müəyyən edilmişdir.



Şəkil. A – böyükölçülü adi fasiləsiz tikiş texnikası (10 -12 mm kənarından keçməklə və 10-13 mm intervalla); B – kiçikölçülü adi fasiləsiz tikiş texnikası (5-7 mm kənarından keçməklə və 5-9 mm intervalla)

Tədqiqatın nəticələri. Tədqiqata daxil olan xəstələrdən 137 nəfərdə uzaq nəticələrin öyrənilməsi mümkün olmuşdur. Onlardan 78-ni (56,9%) qadınlar, 59-nu (43,1%) kişilər təşkil etmiş, orta yaş göstəricisi $48 \pm 1,2$ (18-83) -ə bərabər olmuşdur. Orta müşahidə müddəti 29 (14-36) ay olan 10 xəstədə (7,3%) postoperasion yırtıq meydana çıxdığı müəyyən edilmişdir. Bunlardan 5-ni (6,41%) qadınlar və 5-ni (8,47%) kişilər təşkil etmişdir (Fişerin dəqiq testi, $p > 0,05$). Sağalma proseslərinə mənfi təsir edə biləcək amillərdən anemiya (hemoqlobin < 100 q/l) 8 xəstədə, hipoproteinemiya (ümumi zülal < 64 q/l) 13 xəstədə və sarılıq 6 xəstədə müşahidə edilmiş və bu xəstələrin heç birində postoperasion yırtıqlar meydana çıxmamışdır. Cərrahi əməliyyatın onkoloji xəstəliyə görə aparılması və yanaşı olaraq şəkərli diabetin olması baxımından da postoperasion yırtıqlar meydana çıxmayan xəstə qrupu ilə yırtıqlar aşkar olunmuş xəstə qrupu arasında statistik əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilməmişdir (müvafiq olaraq 20 (15,7%) və 2 (20,0%), $p > 0,05$; 11 (8,7%) və 0 (0%), $p > 0,05$; Fişerin dəqiq testi).

Cərrahi əməliyyatların xüsusiyyətlərinə görə qruplar arasında müqayisə apararkən postoperasion yırtıqların planlı cərrahi əməliyyatlardan sonra 5,83% xəstələrdə, təcili əməliyyatlardan sonra isə daha çox – 17,65%-də müşahidə edildiyi, lakin görünən bu fərqlin statistik əhəmiyyətli olmadığı məlum olmuşdur (Fişerin dəqiq testi, $p > 0,05$).

Tətbiq edilmiş cərrahi giriş üsullarını – laparotom kəsik növlərini qarşılaşdırdığımız za-

man orta xətt üzrə aparılmış laparotomiyalardan sonra 8,86%, digər kəsik növlərindən sonra isə 5,17% hallarda yırtıqların meydana çıxdığı müəyyən edilmişdir (Fişerin dəqiq testi, $p > 0,05$) (cədvəl 1).

Orta xətt girişləri arasında aşağı orta kəsiklə operasiya edilmiş xəstələrin bütün digər üsullarla müqayisədə daha çox postoperasion yırtıqla ağırlaşdığı müşahidə edilmişdir (25%-ə qarşı 5,6%; Fişerin dəqiq metodu, $p < 0,05$). Kəsik uzunluğuna görə isə bu qruplar arasında əhəmiyyətli fərq görünməmişdir ($16,9 \pm 0,3$ sm və $17,7 \pm 1,5$ sm; U-test, $p > 0,05$). Cərrahi müdaxilələrin orta davamətmə müddəti 165 ± 6 dəqiqə olmuşdur. Postoperasion yırtıqlar meydana çıxmış xəstələrdə bu göstərici yırtıq inkişaf etməmiş xəstələrdən elə də fərqlənməmişdir (müvafiq olaraq 151 ± 25 dəq və 166 ± 6 dəq.; t-test, $p > 0,05$). Əməliyyatlardan sonrakı dövrdə xəstələrə aparılmış ağciyərlərin ventilyasiya müddəti baxımından da qruplar arasında fərq müşahidə edilməyib (172 ± 37 dəq və 166 ± 13 dəq; t-test, $p > 0,05$).

Qarın divarının tikilməsi zamanı periton qatı ayrıca tikilmiş 98 xəstədən 7-də (7,4%), tikilməmiş olan 42 xəstədən isə 3-də (7,1%) yırtıqlar meydana çıxmışdır ki, bu da qruplar arasında fərqlin əhəmiyyətli olmadığını göstərmişdir (Fişerin dəqiq testi, $p > 0,05$). Sorulmayan (polipropilen) və gec sorulan (polidioksanon) tikiş materiallarından istifadə edilmiş xəstə qruplarında da postoperasion yırtıqların törənməsi baxımından statistik etibarlı fərq olmamışdır (Fişerin dəqiq metodu, $p > 0,05$) (cədvəl 2).

Cədvəl 1. Tətbiq edilmiş kəsiyin növü və kəsik uzunluğu baxımından postoperasion yırtıq meydana çıxmış xəstələrlə yırtıq yaranmamış xəstələrin müqayisəsi

Cərrahi kəsiyin xüsusiyyətləri	Cəmi	Yırtıq meydana çıxmayan xəstələr	Yırtıq meydana çıxan xəstələr
Median (tən orta) kəsik, n (%)	79	72	7 (8,86%)
- yuxarı median, n (%)	18	17	1 (5,26%)
- aşağı median, n (%)	12	9	3 (25,0%)*
- orta median, n (%)	22	22	0
- aşağı və orta median, n (%)	25	22	3 (12,0%)
- total median, n (%)	2	2	0
Subkostal kəsik, n (%)	54	51	3 (5,45%)
Digər kəsiklər, n (%)	4	4	0
Kəsik uzunluğu, (M $\pm$ m)	$17,0 \pm 0,3$	$16,9 \pm 0,3$	$17,7 \pm 1,5$

Qeyd: * – işarəsi statistik baxımdan etibarlı olan kəmiyyəti göstərir (Fişerin dəqiq metodu üzrə)

Cədvəl 2. Xəstələrdə qarın divarının fasiləsiz üsulla tikilməsi zamanı istifadə edilmiş tikiş materialları və tətbiq edilmiş cərrahi texnikalar

Tikiş xüsusiyyətləri	Cəmi (137)	PO yırtıq olmayanlar	PO yırtıq olanlar
Periton qatının tikilməməsi, n (%)	42	39 (92,9%)	3 (7,1%)
Aponevroz üçün tikiş materialı			
Polipropilen, n (%)	100	94 (94,0%)	6 (6,0%)
Polidioksanon, n (%)	37	33 (89,2%)	4 (10,8)
Aponevrozun tikilmə texnikası			
Reverdin-Multanovski tikişi, n (%)	26	22 (84,62%)	4 (15,38%)*
Böyükölçülü adi fasiləsiz tikiş, n (%)	62	56 (90,32%)	6 (9,68%)
Kiçikölçülü adi fasiləsiz tikiş, n (%)	49	49 (100%)	0 (0%)
SU:YU nisbəti, (M ± m)	2,99 ± 0,06	3,03 ± 0,06	2,5 ± 0,2*
SU:YU nisbəti < 3, n (%)	50	45 (90%)	5 (10%)*
Böyük ölçülü tikişlər, SU:YU < 3, n (%)	31	26 (83,87%)	5 (16,13%)*

Qeyd: * – işarəsi statistik baxımdan etibarlı olan kəmiyyəti göstərir (Fişerin dəqiq metodu üzrə)

Qarın divarının kəsiyi Reverdin-Multanovski üsulu ilə tikilmiş 26 xəstədən 4-də (15,38%), adi fasiləsiz üsulla böyük tikişlərdən istifadə edilməklə tikilmiş 62 xəstədən 6-da (9,68%) postoperasion yırtıqlar müşahidə edilmiş, kiçik tikişlərdən istifadə olunmuş 49 xəstədə isə bu yırtıqlara (0%) rast gəlinməmişdir (Fişerin dəqiq metodu, $p < 0,05$).

Qarın divarının adi fasiləsiz üsulla tikilməsi zamanı istifadə edilmiş sapın uzunluğunun yara uzunluğuna nisbəti (SU:YU) yırtıq yaranmamış xəstələrdə orta hesabla $3,03 \pm 0,06$, yırtıq meydana çıxmış xəstələrdə isə $2,5 \pm 0,2$ olmuşdur (t-test, $p < 0,05$). Böyük tikiş texnikası tətbiq edilmiş və bu nisbətin < 3 olduğu xəstələrdə yırtıqlar digər texnikalar tətbiq edilmiş xəstələrlə müqayisədə daha çox (16,13%) müşahidə edilmişdir (Fişerin dəqiq testi, $p < 0,01$).

Alınmış fərqli nəticələr əsasında apardığımız multivariant logistik reqressiya analizi Reverdin-Multanovski üsulu və SU:YU < 3 olmaqla böyük tikiş texnikasının tətbiq edilmə-

sinin bu xəstələrdə postoperasion yırtıqların meydana çıxmasına neqativ yöndən təsir edən müstəqil amillər olduğunu ortaya çıxarmışdır (cədvəl 3).

Bu cərrahi texnika xüsusiyyətlərinin postoperasion yırtıqların meydana çıxmasında əvvəldə göstərdiyimiz xəstənin özü ilə əlaqəli qeyri-cərrahi risk amillərinin mövcudluğu şəraitində nə dərəcədə müstəqil faktor olduğunu təyin etmək və ümumən risk amilləri arasında cərrahi amillərin yerini müəyyənləşdirmək üçün bir qədər fərqli aspektdən daha bir neçə müqayisə və analiz aparılmışdır. Tətbiq edilmiş cərrahi tikiş üsullarına görə formalaşmış xəstə qruplarının müqayisəsinin xəstələrdə qeyri-cərrahi risk amillərinin mövcud olması baxımından adekvatlığını müəyyən etmək üçün bu amillərin qruplar üzrə rastgəlmə tezliyinə baxılmışdır. Qruplar arasında statistik dürüst fərqi aşkar edilməməsi onların müqayisə qrupu olaraq identik olduğunu təsdiqləmişdir (cədvəl 4).

Cədvəl 3. Postoperasion yırtıqların meydana çıxmasına təsir edən cərrahi risk amilləri əsasında aparılmış multivariant logistik reqressiya analizinin nəticələri

Dəyişənlər	Regressiya əmsali	p dəyəri	OR	OR üçün 95% CI	
				yuxarı limit	aşağı limit
Reverdin-Multanovski üsulu ilə "kilidli" fasiləsiz tikiş texnikası	2,67	0,020	14,5	1,5	135,3
SU:YU < 3 olmaqla böyük ölçülü fasiləsiz tikiş texnikası	2,72	0,015	15,2	1,7	136,1
Konstant	-4,369				

Cədvəl 4. Fasiləsiz tikiş texnikasının növünə görə bölünmüş xəstə qruplarının qeyri-cərrahi risk amilləri baxımından müqayisəsi

Postoperasion yırtıqların risk amilləri	Reverdin-Multanovski tikişi	Böyükölçülü adi fasiləsiz tikiş	Kiçikölçülü adi fasiləsiz tikiş
Xəstə sayı	26	62	49
Xəstələrin yaşı, (M ± m)	47 ± 3	47 ± 1,6	50 ± 2,3*
BKİ, (M ± m)	26 ± 0,8	27 ± 0,8	26 ± 0,8*
MPİ > 0,49 (Q); > 0,53 (K), n (%)	12 (46.2%)	38 (61,3%)	24 (49.0%)*
XOAX və xr. öskürək, n (%)	1 (3,9%)	4 (6.5%)	2 (4,1%)**
QSI, (M ± m)	1,83 ± 0,03	1,83 ± 0,03	1,89 ± 0,02*
Kişi xəstələrdə prostatizm, n (%)	2 (7,7%)	1 (1,6%)	3 (6,1%)**
Varikoz xəstəliyi, n (%)	2 (7,7%)	10 (16,1%)	3 (6,1%)*
ÇDD əlaməti olan qadınlar, n (%)	2 (7,7%)	3 (4,8%)	2 (4,1%)**

Qeyd: BKİ – bədən kütləsi indeksi; MPİ – mərkəzi piylənmə indeksi; Q – qadın; K – kişi; XOAX – xronik obstruktiv ağciyər xəstəliyi; QSI – qarın sallanması indeksi; ÇDD – çanaq dibi disfunksiyası; * işarəsi χ^2 -testi, ** işarəsi Fişerin dəqiq metodu, * işarəsi isə ANOVA ilə müəyyən edilmiş və statistik baxımdan etibarlı olmayan kəmiyyəti göstərir

Tərtib etdiyimiz proqnostik qiymətləndirmə sistemi üzrə xəstələrdə bütün qeyri-cərrahi amillərə görə risk balları hesablanmış və balları "cut off" dəyərlərindən böyük olmuş xəstələrin risk qrupuna daxilolma vəziyyəti ayrıca bir kovariat kimi cərrahi tikiş texnikasını əks etdirən kovariatlarla birlikdə multivariant logistik reqressiya analizinə daxil edilmişdir. Alınan nəticələr bu cərrahi tikiş üsullarının qeyri-cərrahi risk amillərindən (müvafiq olaraq OR=22, OR=14 və OR=48; $p<0,05$) asılı olmadan müstəqil risk faktoru olduğunu təsdiqləmişdir.

Müzakirə. Qeyd edildiyi kimi əməliyyatlardan sonra xəstələrdən 7,3%-də postoperasion yırtıqlar meydana çıxmışdır. Bu göstərici müvafiq əməliyyatlardan sonra yırtıqların rastgəlmə tezliyini öyrənmiş çoxmərkəzli prospektiv randomizə tədqiqatların nəticələri ilə (5,3-14,1%) uyğunluq təşkil edir [11, 12]. Bu da tədqiqat materiallarının həmin mərkəzlərin məsələyə dair yanaşmaları ilə paralel müzakirəyə çıxarılmasının adekvat olduğunu göstərir.

Tədqiqatın nəticələri qarın divarı tikilərkən tətbiq edilən tikiş üsullarının və bu zaman alınan SU:YU nisbətinin postoperasion yırtıqların meydana çıxmasına ciddi təsir etdiyini ortaya çıxarmışdır. İlk dəfə ədəbiyyata SU:YU nisbəti anlayışını daxil etmiş Jenkins postoperasion dövrdə qarının həcmnin böyüməsi ilə

kəşik uzunluğunun da 30%-ə qədər arta biləcəyini göstərmişdir. O, bu nisbətə 2:1 və daha aşağı olması ilə eventerasiya və ventral yırtığa səbəb olan yara ayrılması arasında əlaqə olduğunu, SU:YU nisbəti 4:1 olmaqla və 1 sm intervalla aparılan (Jenkins qaydası) fasiləsiz tikişin tətbiqi ilə bu ağırlaşmanın qarşısının alınacağını bildirmişdir. Belə izah edilmişdir ki, bu tikiş texnikası zamanı yara boyunca halqalar əmələ gətirən sapın rezervi olduğu üçün yara gərildikcə açılıb uzana bilir və sapın toxumani kəsmə ehtimalı azalmış olur [13]. Sonralar bu fikirlər İsraelsson və b. tərəfindən davam etdirilmiş və bu nisbət 4-5:1 kimi olduqda postoperasion yırtıqların əmələ gəlməsini daha çox azaltdığı göstərilmişdir [6, 14]. Hazırda orta xətt laparotomiyaları zamanı əksər cərrahlar, uroloqlar və ginekoloqlar tərəfindən böyük (azı 1 sm-lik) mass tikiş texnikasının geniş tətbiq edildiyi məlumdur [15]. Lakin gündəlik cərrahi fəaliyyətdə SU:YU nisbətinə nə qədər diqqət edildiyini söyləmək təəssüf ki, mümkün deyil. Tədqiqat apardığımız klinikada da böyükölçülü tikiş texnikasından daha çox istifadə edilmiş və bu zaman SU:YU nisbətinin neçə alınması qarın divarı toxumalarının fərdi xüsusiyyətindən, toxuma qalınlığından, tikişlərarası intervaldan və tikiş zamanı sapın çəkilmə dərəcəsindən asılı olmuşdur. Postoperasion yırtıq meydana çıxmış xəstələrdə bu nisbətə orta göstəricisinin yırtıq

inkişaf etməmiş xəstələrdən aşağı olduğu onun yırtıqların meydana çıxmasındakı rolunu bir daha təsdiqləyib. Qeyd edilən tədqiqatlarından fərqli olaraq bizim nəticələrdə bu nisbətən aşağı olduğu isə (təxminən 3:1) cərrahların gündəlik iş təcrübələrindəki reallığı əks etdirir.

Xəstələr arasında postoperasion yırtıqlarının ən çox $SU:YU < 3$ olmaqla böyük toxumalı və böyük intervallı tikiş texnikası tətbiq edilmişlərdə müşahidə edilməsi bu qalın tikişlərin arasında qalan əzələ və piy toxumasının işemiyası və gərilmə qüvvələrinin qeyri-optimal paylanması ilə əlaqədar sağalma proseslərində meydana çıxan pisləşmə ilə izah edilə bilər. Bu xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrdə hər hansı səbəbdən qarındaxili təzyiqin artması tikişlərin yara kənarını kəsməsinə və kiçik ayrılma sahələrinin meydana çıxmasına səbəb olur. Yarada normal kollagen sintezinin, onun depolanması və yenidən modeləşməsinin pozulmasına gətirib çıxaran bu mexaniki yetərsizlik gələcək yırtıqların inkişafı üçün zəmin yaradır [2].

Tədqiqat zamanı tətbiq edilməsindən sonra qeyri-qənaətbəxş nəticələr alınmış digər bir üsul fasiləsiz "kilidli" tikiş texnikası olmuşdur. Yüksək hermetiklik, gərilmə möhkəmliyi və hemostaz yaratmaq xüsusiyyəti olan bu tikiş növünün qarın divarının aponevroz qatının tikilməsində istifadəsinin effektivliyi öyrənilən tədqiqatlara ədəbiyyatda demək olar ki, rast gəlinmir. Çox güman ki, bu tikiş üsulu-

nun göstərilən xüsusiyyətləri də əməliyyatdan sonrakı dövrdə yaranın elastiklik və genişlənmə qabiliyyətinə mənfi təsir göstərir, toxumaların işemiyasına səbəb olur ki, bu da postoperasion yırtıqların meydana çıxması ilə nəticələnə bilər.

Alınmış nəticələr ən effektiv üsul kimi aponevroz toxumasının 5-7 mm kənarından keçməklə və təxminən həmin qədər intervalla icra edilmiş kiçikölçülü adi fasiləsiz tikiş texnikasının olduğunu göstərmişdir. Bu nəticələr eyni zamanda mövzuya dair son illərdə dərc olunmuş STITCH, ESTOIH kimi (5 mm-lik kiçikölçülü tikişlərlə 1 sm-lik böyük tikişlərin müqayisəsi) tədqiqatların nəticələri və Avropa Hernia Cəmiyyətinin rəhbərlik xarakterli tövsiyələri ilə uyğunluq təşkil edir [7, 14, 16].

Beləliklə, alınmış nəticələr və onların analizi laparotom yaranın tikilməsi zamanı tətbiq edilmiş Reverdin-Multanovski üsulunun və $SU:YU < 3$ olmaqla böyük toxumalı adi fasiləsiz tikiş texnikasının postoperasion yırtıqların törənməsinə neqativ yöndən təsir edən müstəqil amillər olduğunu ortaya çıxarmışdır. Tədqiqat nəticəsində aponevroz toxumasının 5-7 mm kənarından keçməklə və həmin qədər intervalla icra edilmiş kiçikölçülü adi fasiləsiz tikiş texnikasının digər üsullarla müqayisədə daha effektiv olduğu müəyyən edilmişdir. Hesab edirik ki, bu üsul $SU:YU$ nisbətinin ən azı 3-dən böyük olması şərti də gözlənilməklə geniş tətbiq oluna bilər.

References

1. Harlaar J.J., Deerenberg E.B., van Ramshorst G.H. et al. A multicenter randomized controlled trial evaluating the effect of small stitches on the incidence of incisional hernia in midline incisions // BMC Surg.-2011.-11,-20.
2. Xing L., Culbertson E. J., Wen Y., Franz M. G. Early laparotomy wound failure as the mechanism for incisional hernia formation // The Journal of surgical research, - 2013. 182(1), e35–e42.
3. Helgstrand F., Rosenberg J., Kehlet H. et al. Reoperation versus clinical recurrence rate after ventral hernia repair // Ann Surg, - 2012. 256(6), - p. 955-958.
4. Sanders D.L., Kingsnorth A.N. The modern management of incisional hernias // BMJ, - 2012; 344:e2843.
5. Diener M.K., Voss S., Jensen K., Buchler M.W., Seiler C.M. Elective midline laparotomy closure: the inline systematic review and meta-analysis // Ann Surg, - 2010. 251: 843–856.
6. Israelsson LA, Millbourn D. Prevention of incisional hernias: how to close a midline incision // Surg Clin North Am, - 2013. 93: 1027–1040.
7. Deerenberg E.B., Harlaar J.J., Steyerberg E.W. et al. Small bites versus large bites for closure of abdominal midline incisions (STITCH): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial // Lancet. - 2015. 386 (10000):1254–1260.
8. Herbert G.S., Tausch T.J., Carter P.L. Prophylactic mesh to prevent incisional hernia: a note of caution // Am J Surg., - 2009. 197(5), - p. 595-598.

9. Kumar V. and Kumar A.S. Comparative study between monolayer closure versus double layer closure in midline laparotomy - In A Tertiary Care Hospital In Tripura, India // Int. J. Adv. Res., - 2018. 6 (5), - p. 1195-1211.
10. Zeynalov N.C., Rüstəmov E.A., Həsənov A.R. Abdominal əməliyyatlardan sonra yırtıqların meydana çıxmasının risk faktorları və proqnozlaşdırılması // Azerbaijan Medical Journal, - 2018. № 2, - p. 36-42.
11. Söderbäck H., Gunnarsson U., Hellman P. et al. Incisional hernia after surgery for colorectal cancer: a population-based register study // International Journal of Colorectal Disease, - 2018. 33, - p. 1411–1417.
12. Sabajo C.R., Olthof P.B., Roos D. et al. Incisional hernia after laparoscopic-assisted right hemicolectomy // World J Surg, - 2019. 43, - p. 3172–3178.
13. Jenkins T.P. The burst abdominal wound: a mechanical approach // Br J Surg., - 1976. 63(11), - p. 873-876.
14. Albertsmeier M, Hofmann A, Baumann P. et al. Effects of the short-stitch technique for midline abdominal closure: short-term results from the randomised-controlled ESTOIH trial // Hernia, - 2021 May 28. doi: 10.1007/s10029-021-02410.
15. Zinner M.J., Ashley S.W. Maingot's Abdominal Operations 12th ed. / New York - McGraw-Hill, - 2013. – 1309 p.
16. Muysoms F.E., Antoniou S.A., Bury K. et al. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions // Hernia, - 2015. 19(1), 1-24. doi: 10.1007/s10029-014-1342-5.

Зейналов Н.Дж., Рустамов Э.А., Гасанов А.Р.

РОЛЬ МЕТОДОВ ЗАКРЫТИЯ РАНЫ БРЮШНОЙ СТЕНКИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ГРЫЖ

Научный центр хирургии имени акад. М.А. Топчубашева, Баку

Резюме. В статье представлены результаты исследований, проведенных с целью изучения роли различных способов ушивания апоневроза после лапаротомии в формировании послеоперационных грыж (ПГ). Проспективное рандомизированное исследование включало анализ отдаленных результатов 137 больных, перенесших большие абдоминальные операции путем лапаротомии. У 10 больных (7,3%) возникли ПГ. Они были выявлены у 4 (15,38%) из 26 пациентов в группе с непрерывным обвивным швом в захлестку по Ревердину-Мультановскому и у 6 (9,68%) из 62 пациентов в группе с простым непрерывным обвивным швом с большими стежками. Ни у одного пациента не было ПГ в группе обвивного непрерывного шва с маленькими стежками. У больных с ПГ соотношение длины шва (ДШ) к длине раны (ДР) было ниже по сравнению с пациентами без грыжи. Самая высокая частота (16,13%) ПГ наблюдалась у пациентов с ДШ:ДР < 3, которым были применены методы непрерывного обвивного шва с большими стежками. Многомерные анализы, основанные на этих результатах выявили, что непрерывный обвивной шов в захлестку и простой непрерывный обвивной шов с большими стежками с ДШ:ДР < 3 являются независимыми факторами риска в дополнении к нехирургическим факторам. Также выявлено, что шовный метод с маленькими стежками является самым эффективным.

Zeynalov N.J., Rustamov E.A., Hasanov A.R.

**THE ROLE OF ABDOMINAL WOUND CLOSURE TECHNIQUES
IN THE OCCURRENCE OF INCISIONAL HERNIA**

Scientific Centre of Surgery named after acad. M.A. Topchubashov, Baku

Summary. The article presents the outcomes of research carried out with the aim of studying of the role of various suturing techniques in incisional hernia (IH) formation. This prospective study included an analysis of the late results of 137 patients undergoing major abdominal surgery by laparotomy. IH occurred in ten (7,3%) patients. It was identified in 4 (15,38%) of 26 patients in the interlocking continuous suturing group and in 6 (9,68%) of 62 patients in the simple continuous with large bites suturing group. No patients had IH in the small bites group. In patients with IH the suture length (SL) to wound length (WL) ratio was lower compared to patients without hernia ($2,5 \pm 0,2$ and $3,03 \pm 0,06$ respectively). The highest incidence (16,13%) was observed in patients with $SL:WL < 3$ who underwent large bites suturing techniques. Multivariate analysis based on these results identified the interlocking continuous method and large bite suture technique with $SL:WL < 3$ as independent risk factors, in addition to non-surgical risk factors, and determined that the small suture technique was a more effective method.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Zeynalov Natiq Camaləddin oğlu – akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzi, Qida borusu, mədə və onikibarmaq bağırsaq cərrahlığı şöbəsi, k.e.i., Bakı, Azərbaycan

E-mail: natig.zeynalli@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.019

Hüseynova G.A., Nəsirova Z.J.

SİDİK KİSƏSİ DİVARI VƏZİLƏRİNİN STRUKTUR XÜSUSİYYƏTLƏRİ

*Azərbaycan Tibb Universitetinin
İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrası, Bakı*

Məqalədə postnatal ontogenezin müxtəlif yaş dövrlərində sidik kisəsi divarlarında yerləşən vəzilərin xüsusiyyətlərini (yaş, fərdi və yerləşmə xarakteristikası) öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Bu məqsədlə 73 insan meyitindən götürülmüş sidik kisəsi preparatları makro-mikroskopik üsullarla tədqiq edilib. Sidik kisəsi vəzilərini aşkar etmək məqsədilə preparatlar 0,05%-li metilen abısı ilə (Sinelnikov metodu üzrə) boyadılmışdır. Vəzilər MBS-9 stereomikroskopundan istifadə edilməklə tədqiq edilib. Bu zaman vəzilər sidik kisəsi divarında tünd törəmələr şəklində aşkarlanır. Tədqiqat göstərmişdir ki, sidik kisəsi divarında vəzilərinin ümumi sayı, onların alveol şöbələri, eləcə də mürəkkəb alveol şöbəli vəzilərin sayı I yetkinlik dövründə artır və maksimal səviyyəyə çatır. I yetkinlik dövründən ahıl və qocalıq yaş dövrlərinə doğru sidik kisəsi vəzilərinin infolyutiv dəyişiklikləri aşkarlanır. Sidik kisəsi divarında yerləşən vəzilərin digər xüsusiyyəti yerləşmə ilə bağlıdır. Bütün yaş dövrlərində vəzilərin sayı, sıxlığı, eləcə də kompleks vəzilərin sayı sidik kisəsinin proksimal hissəsində orta və distal hissələrdən azdır. Bu, sidik kisəsinin aşağı 1/3 – distal hissəsində sfinkterlərin yerləşməsi ilə bağlıdır.

Açar sözlər: postnatal ontogenez, sidik kisəsi vəziləri, vəzilərin fərdi və yerləşmə xüsusiyyətləri

Ключевые слова: постнатальный онтогенез, железы мочевого пузыря, индивидуальная и региональная особенности желез

Key words: postnatal ontogenesis, urinary bladder glands, individual and regionally features of glands

Boşluqlu və borulu daxili orqanların divarlarında yerləşən kiçik vəzilər haqqında müxtəlif elmi məlumatlar vardır [1-7]. Bu haqda irihəcmli elmi əsər və monoqrafiyalarda yazılmışdır [8-10]. Bu tip orqanlardan olan sidik kisəsi vəzilərinin morfoloji xüsusiyyətləri az öyrənilsə də, bir sıra tədqiqat işlərinin nəticələrinə aid elmi əsərlərdə öz əksini tapmışdır [4]. Bu istiqamətdə əldə edilən elmi dəlillər klinikada normativ meyar kimi qəbul edilməklə sidik kisəsi xəstəliklərinin müalicə və profilaktikasında istifadə edilə bilər.

Təqdim edilən tədqiqat işi normada postnatal ontogenezin müxtəlif yaş dövrlərində sidik kisəsi divarında yerləşən vəzilərin makro-mikroskopik anatomiyasının yaş, fərdi və yerləşmə xüsusiyyətlərini öyrənmək məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat makromikroskopik Sinelnikov metodundan isti-

fadə edilməklə postnatal ontogenezin müxtəlif dövrlərinə uyğun 73 total sidik kisəsi preparatı üzərində yerinə yetirilib. Tədqiqat ölüm səbəbi sidik-cinsiyyət sistemi orqanlarının patologiyası ilə əlaqəli olmayan, yenidoğulma dövründən qocalıq dövrünə qədər müxtəlif yaş dövrlərində vəfat etmiş şəxslərin sidik kisələri daxil edilmişdir. Yerləşmə xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün sidik kisəsi üç hissədə – proksimal-yuxarı, orta və distal-aşağı hissələrdə tədqiq edildi. Bu metodla sidik kisəsi divarında vəzilər 0,05% metilen abısından istifadə edilməklə rəngləndəndən sonra MBS-9 stereomikroskopu altında tədqiq edildi. Əldə edilən dəlillərin fərdi dəyişikliklərinin minimal (*min*) və maksimal (*max*) həddləri, eləcə də orta arifmetik qiymətləri ($\bar{X} \pm S_x$), onların xətalı və dürüstlük göstəricisi (*p*) hesablandı.

Tədqiqatın nəticələri. Sidik kisəsinin divarı metilen abısı ilə rəngləndikdən sonra “kiçik vəzilər” adlandırılan bu vəzilər tünd rəngdə və dəqiq hədudda aşkarlanır. Makromikro-

skopik olaraq onlar tək və müştərək halda – qrup şəklində yerləşə bilirlər. Vəzilərə dairəvi, oval, lentşəkilli və qeyri-düzgün formalarda rast gəlinir. Yeni həyat şəraitinə uyğunlaşma, qida rejiminin təsiri sidinin tərkibində dəyişiklik və sidik kanalının fəaliyyətə başlanması ilə əlaqədar olaraq, artıq yenidoğulmuş yaş dövründə sidik kisəsi divarının hər 1 sm²-də 103,3±4,9 (68-dən 117-dək) vəzi aşkarlanır. Postnatal ontogenezin I uşaqlıq (127,1±5,1; 98-dən 146-yadək), II uşaqlıq (154,2±5,2; 118-dən 170-dək), yeniyetməlik (168,6±7,4; 124-dən 187-dək) və gənclik (185,4±8,7; 118-dən 222-dək) yaş dövrlərində qeyd edilən progressiv say artımı I yetkinlik yaşı dövründə maksimal qiymətə – 205,4±9,5-ə (125-dən 273-ədək) çatır (cədvəl 1). Bu yaş dövründən sonra – II yetkinlik (187,5±9,5; 117-252), ahıl (176,7±9,6; 89-222) və qocalıq (159,2±8,8; 84-185) yaşı dövrlərinə doğru vəzilərin sayında azalma yaş

xüsusiyyətlərinə aid olub, involyutiv əlamətlərlə səciyyələnir.

I yetkinlik yaşı dövründən sonra involyusiya əlamətləri nəinki vəzilərin sayında, eləcə də onların digər makromikroskopik göstərici olan yerləşmə sıxlığında və ya vəzilərin 1 sm² sahəyə açılan vəzi dəliklərinin sayında öz əksini tapır (cədvəl 2). Qocalıq yaşı dövründə vəzilərin sıxlığı (1,9±0,4), I yetkinlik dövrünə (5,5±0,5) nisbətən 2,9 dəfə azalır. Yenidoğulmuş və südəməz yaş dövrlərində bu göstərici say göstəricisindən fərqli əlamətlərlə təzahür edir: yenidoğulmuşda vəzilər az sayda olsalar belə, I yetkinlik dövrünə nisbətən 2,0 dəfə artıq, başqa sözlə maksimal sıxlıqla (12,6±0,5) səciyyələnilir. Bu, yuxarıda qeyd edildiyi kimi yeni həyat şəraitinə keçidlə bağlı sidik kisəsinin funksional xüsusiyyətlərindəki dəyişikliklərlə və sidik kisəsinin ölçüsünün kiçikliyi ilə bağlıdır.

Yaş xüsusiyyəti vəzilərin digər göstərici-

Cədvəl 1. Postnatal ontogenezin müxtəlif yaş dövrlərində sidik kisəsində və onun müxtəlif hissələrində vəzilərin sayı görə yerləşmə xüsusiyyətləri ($X \pm Sx$; min-max, $p < 0,05$)

Yaş dövrləri	n	Sidik kisəsi divarının 1 sm ² sahəsində vəzilərin sayı, sidik kisəsi hissələri			
		Yuxarı	Orta	Aşağı	Bütün orqan
Yenidoğulmuş	10	24,1± 1,4 18-32	36,6±1,7 24-41	42,2±1,8 29-47	103,3±4,9 68-117
Südəməz	6	28,8±1,7 22-39	39,4±2,1 28-49	46,8±1,8 34-52	115,0± 5,4 80-134
Erkən uşaqlıq	7	32,6±1,6 26-41	42,1±1,6 35-50	52,4±2,2 43-60	127,1± 5,1 98-146
I uşaqlıq	6	36,6± 2,0 27-47	47,8±2,1 38-54	57,7± 1,5 49-64	142,1± 5,3 107-160
II uşaqlıq	6	39,6± 2,0 29-49	52,2± 2,1 38-59	62,4± 1,7 52-69	154,2± 5,2 118-170
Yeniyetməlik	7	42,2± 2,0 32-49	56,3± 3,9 39-72	69,9± 2,7 56-79	168,6± 7,4 124-187
Gənclik	6	48,8± 2,9 34-59	62,2± 4,4 42-79	74,2± 4,9 45-87	185,4± 8,7 118-222
I yetkinlik	6	52,9± 4,7 37-89	68,6± 4,4 46-94	84,4± 5,3 46-104	205,4±9,5 125-273
II yetkinlik	7	45,5±4,1 35-80	60,0±4,3 40-87	82,0±4,9 44-98	187,5±9,5 117-252
Ahıl	5	40,0±3,8 23-65	56,7±3,9 29-72	80,0±4,8 35-88	176,7±9,6 89-222
Qoca	7	36,0±2,3 20-43	50,0±4,6 24-70	73,2±4,2 38-80	159,2±8,8 84-185

Cədvəl 2. *Postnatal ontogenezdə sidik kisəsinin müxtəlif hissələrində vəzilərin yerləşmə sıxlığı ($X \pm Sx$; min-max, sm^2 , $p < 0,05$)*

Yaş dövrləri	n	Sidik kisəsi divarının 1 sm^2 sahəsində vəzi dəliklərinin sayı, sidik kisəsinin hissələri			
		Yuxarı	Orta	Aşağı	Bütün orqan
Yenidoğulmuş	10	10,0±0,4 9-13	11,5± 0,5 9-14	16,4± 0,6 12-18	12,6± 0,5 9-14
Südəmər	6	9,4± 0,4 8-12	10,5± 0,4 9-12	14,4± 0,7 10-17	11,4± 0,4 9-13
Erkən uşaqlıq	7	8,2± 0,5 5-10	9,0± 0,4 7-11	10,0± 0,6 8-14	9,1± 0,5 7-12
I uşaqlıq	6	6,4± 0,4 5-9	8,5± 0,4 6-10	8,9± 0,5 5-10	7,9± 0,6 6-12
II uşaqlıq	6	6,0± 0,4 4-8	7,8± 0,4 5-9	8,5± 0,4 6-10	7,4± 0,4 5-9
Yeniyetməlik	7	5,2± 0,6 3-8	6,7± 0,7 3-9	8,2± 0,5 5-9	6,7± 0,7 3-9
Gənclik	6	4,5± 0,6 2-7	5,4± 0,6 3-8	7,5± 0,5 5-9	5,8± 0,6 3-8
I yetkinlik	6	4,1± 0,5 2-7	5,4± 0,5 3-8	7,1± 0,5 3-8	5,5± 0,5 3-8
II yetkinlik	7	3,3± 0,5 1-6	4,2± 0,6 2-8	5,0± 0,6 2-8	4,1± 0,5 2-7
Ahıl	5	3,0± 0,4 1-5	3,6± 0,4 2-6	4,2± 0,5 2-7	3,6± 0,4 1-5
Qocalıq	7	1,5± 0,3 0-3	1,8± 0,3 1-4	2,5± 0,3 1-4	1,9± 0,3 1-4

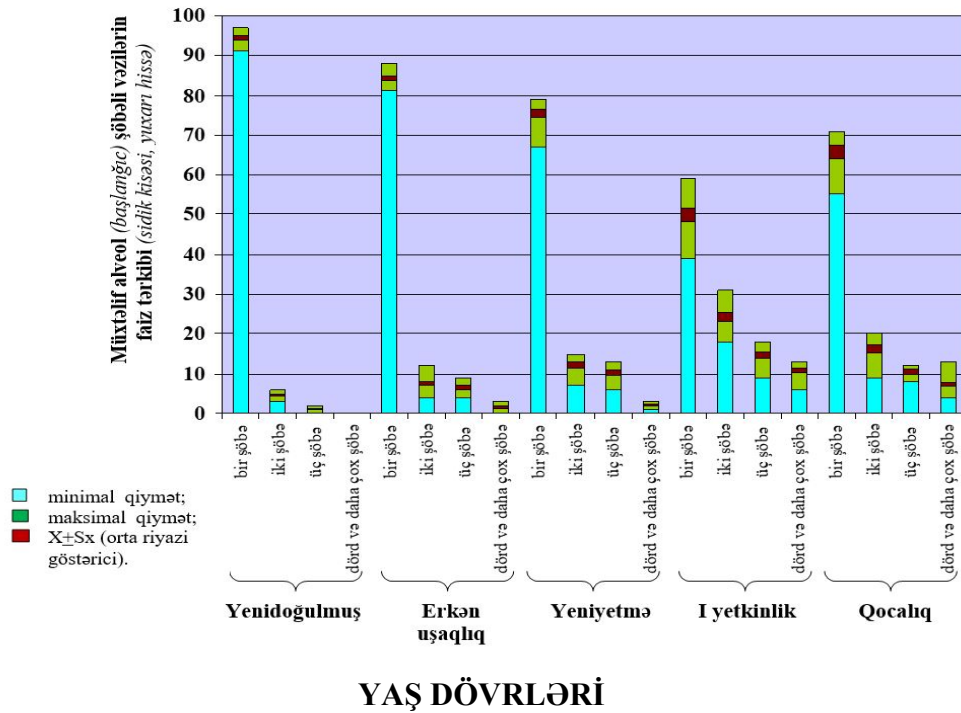
lərində də əks olunur. Belə ki, I yetkinlik dövründə yenidoğulmuşla nisbətən, alveol şöbələrinin uzunluğunda 2,1 ($p < 0,05$), enində və sahəsində 2,2 ($p < 0,05$) dəfə artım qeyd edilir, digər tərəfdən bir-iki alveol şöbəli vəzilər 42,6%, üç alveol şöbəli vəzilər 17,1%, dörd alveol şöbəli vəzilər isə 13,5% təşkil edir (şək. 1, 2).

Sidik kisəsi vəzilərinin postnatal ontogenezin boyunca əldə etdiyi digər xüsusiyyət, onların hər bir yaş dövründə aşkarlanan fərdi xüsusiyyətlərdir. Bu, vəzilərin özünün və eləcə də onların alveol şöbələrinin say və ölçü göstəricilərinin postnatal ontogenezin son yaş dövrlərinə doğru ən böyük həddə kənarçıxmaları ilə xarakterizə olunur. Bu, sosial durumla, əvvəllər keçirilən xəstəliklərin təsiri ilə və sidinin tərkibində olan müxtəlif maddələrlə təmasla izah edilə bilər.

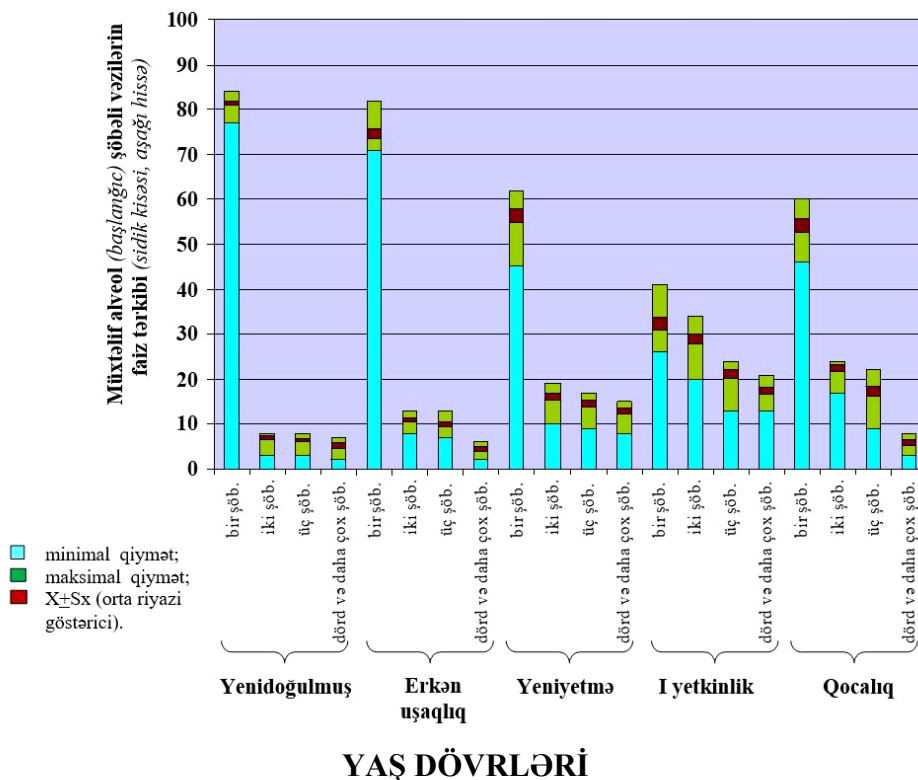
Qeyd etmək lazımdır ki, bütün yaş dövrlərinə aid sidik kisəsinin hər üç hissəsinin tədqiqindən əldə edilmiş dəlillərin müqayisəsində distal hissə göstəricilərinin üstünlüyü aş-

karlanır. Belə ki, orqanın distal hissəsində vəzilərin sayı proksimal hissədən yenidoğulmuş və I yetkinlik dövründə 1,6, qocalıq dövründə isə 2 dəfə artıqdır. Distal istiqamətdə artım meylliliyi sıxlıq, eləcə də mürəkkəb formalı vəzilərin faiz göstəricisinə də aiddir.

Müzakirə. Sidik kisəsinin divarlarında vəzilərin tədqiqi zamanı müşahidə edilən yaşla əlaqəli dəyişikliklər, eləcə də I yetkinlik dövrünə aid maksimal morfoloji qiymətlər digər boşluqlu (borulu) orqanların selikli qişasının kiçik vəzilərinə şamil edilən “funksiyanın morfoloji ekvivalentliyi”nə [1, 3, 6, 8, 10] və sidik kisəsinə dair apardığımız əvvəlki işimizin nəticələrinə [4] uyğundur. Vəzilərin morfoloji göstəricilərinin distal istiqamətdə artımı və sfinkterlər yerləşən bu hissədə əldə edilən morfoloji dəyişikliklər borulu orqanların sfinkter aparatının xarakteristikasını əks etdirir [2, 5, 9]. Sonuncu mənbələrə istinadən sidik kisəsində sfinkter zonasında sinir, damar, əzələ elementlərinin, eləcə də limfoid törəmə və vəzilərin sıxlığının artması, boşluqda möh-



Şək. 1. Postnatal ontogenezdə sidik kisəsinin yuxarı hissəsində müxtəlif formalı vəzilərin faiz göstəricisi



Şək. 2. Postnatal ontogenezdə sidik kisəsinin aşağı hissəsində müxtəlif formalı vəzilərin faiz göstəricisi

təviyyatla sıx təmas və s. ilə əlaqələndə bilər. Beləliklə, tədqiqat nəticəsində insan sidik kisəsi vəzilərinin postnatal ontogenezdə aşağıdakı morfoloji xüsusiyyətləri aşkar edilmişdir:

1. İlk növbədə, sidik kisəsi divarında və-

zilər yaş artdıqca dəyişikliyə uğrayır. Sidik kisəsi vəzilərinin ümumi sayı, onların alveol şöbələri, eləcə də kompleks və ya mürəkkəb alveol şöbəli vəzilərin sayı I yetkinlik dövründə maksimal səviyyəyə çatır;

2. Sidik kisəsi vəziləri postnatal ontogenezdə infolyutiv xüsusiyyətlərlə də xarakterizə olunur. Fərdi dəyişmələrin sərhədlərindən

kənaraçıxmalar I yetkinlik dövründən qocalıq yaşı dövrünə qədər ən böyük hədudda olur;

3. Sidik kisəsi divarında yerləşən vəzilərin digər xüsusiyyəti yerləşmə ilə bağlıdır. Orqanın distal (sfinkterlər yerləşən) hissəsinə doğru vəzilərin morfometrik və say göstəricilərində artım meyilliyi aşkarlanır.

References

1. Allahverdiyev M.K. Osnovnyye aspekty strukturno-funktsional'nykh kharakteristik zheleznogo i limfoidnogo apparatov vnepechenochnykh zhelchevyvodyashchikh putey cheloveka // Azerbaijan Medical Journal, 2006, №1, s. 42-49.
2. Bazhenov D.V., Blinova N.V. Zhenskiy mocheispushkatel'nyy kanal i yego sfinkternyy apparat. Tver': Triada. – 2009. – 80 s.
3. Guseynov B.M. Kolichestvennyye pokazateli kletochnogo sostava limfoidnogo apparata trakhei i glavnykh bronkhov lyudey raznogo vozrasta//Morfologiya, 2008, №4, 64-65
4. Guseynova G.A., Nikityuk D.B. O vozrastnykh i regionarnykh osobennostyakh kolichestva zhelez mochevogo puzrya cheloveka//Sistemnyy analiz i upravleniye v biomeditsinskikh sistemakh. Voronezh, 2010, Tom 9, № 1, str.18-20
5. Kolesnikov L.L. Sfinkterologiya. Moskva: Geotar-med. – 2008. – 452 s.
6. Nikityuk D.B., Kolesnikov L.L., Shadlinskiy V.B., Bazhenov D.B., Alekseyeva N.T., Klochkova S.V. Mnogokletochnyye zhelezy stenok pishchevaritel'noy i dykhatel'noy sistem (voprosy funktsional'noy morfologii). Tver': Nauchnaya kniga. – 2017. – 278 s.
7. Nikityuk D.B., Shadlinskaya S.V. Izmenchivost' limfoidnykh struktur preddveriya vlagalishcha v raznyye fazy ovarial'no-menstrual'nogo tsikla//Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2018, Tom 13, №2, str. 47-52
8. Sapin M.R., Nikityuk D.B., Shadlinskiy V.B., Movsumov N.T. Malyye zhelezy pishchevaritel'noy i dykhatel'noy sistem. Elista: Dzhangar. – 2001. – 34 s.
9. Sapin M.R., Nikityuk D.B., Chava S.V. Funktsional'naya anatomiya polykh organov. Elista: Dzhangar. – 2013. – 88 s.
10. Sapin M.R., Nikolenko V.N., Chava S.V., Alekseyeva N.T., Nikityuk D.B. Voprosy klassifikatsii malykh zhelez stenok polykh vnutrennikh organov // Zhurnal anatomiya i gistopatologiya. 2013, Tom 2, №1, str. 9-17

Гусейнова Г.А., Насирова З.Дж.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗ СТЕНОК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*Кафедра анатомии человека и медицинской терминологии
Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Резюме. В статье приведены результаты исследования, проведенного с целью изучения морфологических особенностей (возрастные, индивидуальные и региональные характеристики) желез мочевого пузыря на разных возрастных этапах постнатального онтогенеза в норме. Железы исследованы методом макро-микроскопии на препаратах стенки мочевого пузыря в количестве 73, полученных от трупов. У людей пострадавших от случайных причин и в возрасте от новорожденного до старческого периода, исследовали варианты формы мочевого пузыря, особенности его изменения в разных участках стенки органа (проксимальной, средней, дистальной трети) с учетом возраста. Препараты предварительно были окрашены

0,05% раствором метиленового синего по методу Синельникова. Исследование показало, что железы в стенках мочевого пузыря человека в постнатальном онтогенезе характеризуются возрастными особенностями. Так как, в 1-й период зрелого возраста общее количество желез мочевого пузыря, их альвеолярных отделов и количества сложных желез увеличивается и достигает максимального онтогенетического значения. После 1-го периода зрелости в пожилом и старческом возрасте отмечается инволюция желез. В мочевом пузыре индивидуальная минимальная и максимальная граница желез постепенно увеличивается от периода новорожденности к старческому возрасту. Железы мочевого пузыря человека в постнатальном онтогенезе характеризуются и региональными особенностями. Количество, плотность желез, количество сложных желез в проксимальной части стенки мочевого пузыря меньше, чем в средней и дистальной частях у всех возрастных групп. Это связано расположением сфинктеров в нижней трети, т.е. дистальной части мочевого пузыря.

Huseynova G.A., Nasirova Z.J.

THE STRUCTURE PECULIARITIES OF THE GLANDS IN THE URINARY BLADDER WALLS

Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article presents the results of a research conducted to study the morphological peculiarities (age, individual and regional characteristics) of the glands of urinary bladder in the different age stages of the postnatal ontogenesis in the norm. The glands by macro-microscopy method investigated on preparations of a wall of the urinary bladder in quantity 73, received from corpses. Victims from the casual reasons at the age from the period newborn to senile age and we investigated variants of the form of a bladder glands, feature of its change in different sites of a wall of organ (proximal, middle, distal thirds), taking into account age. Glands have preliminary been painted 0.05% by a solution methylene dark blue with Sinelnicov's method. The glands in the walls of the human urinary bladder in postnatal ontogenesis are characterized with the age peculiarities. As, in the 1st mature period the total quantity of the urinary bladder glands, their alveoli departments and the quantity of complex glands increase and reaches maximum ontogenetic value. After 1st mature age periods at elderly and senile ages, an involution of glands is noted. The glands of the human urinary bladder are characterized with the individual features. The individual minimum and maximum percentages of glands in the urinary bladder gradually increase from the newborn period to senile age. The glands of the human urinary bladder in postnatal ontogenesis are characterized with the regional features. The quantity, density of glands, the quantity of complex glands are less in the proximal part of the urinary bladder wall than in the middle and distal parts of all age groups. This concerns the location sphincters in the lower third-distal part of the urinary bladder.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Hüseynova Gulqız Ağahəsən qızı – tibb elmləri doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya kafedrasının professoru, Bakı, Azərbaycan

E-mail: gulqiz65@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2021.4.020

Hüseynova S.Y.

**NATRIUM NİTRİTİN TOKSİK DOZASININ TƏSİRİNƏ MƏRUZ QALAN
ERİTROSİTLƏRİN OKSİDATİV MODİFİKASIYASI VƏ
ANTIOKSİDANT FERMENTLƏRİN VƏZİYYƏTİ***Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının Biofizika İnstitutu, Bakı*

Xülasə. Məqalədə natrium nitritin (NaNO_2) insan eritrositlərində oksidləşdirici proseslərə – methemoqlobinin oksidləşməsinə, əsas antioksidant fermentlərin (superoksiddismutaza, katalaza, qlutationperoksidaza) aktivliyinin dəyişilməsinə və lipid peroksidləşməsinin intensivliyininə (in vitro) təsirinin nəticələri təqdim edilir.

İş fərqli inkubasiya müddətlərində (5-30 dəq) natrium nitritin subtoksik dozasına (inkubasiya mühitində son konsentrasiyası 1,0 mmol/l) məruz qalan donorlardan alınan qan nümunələrinin spektrofotometrik tədqiqatının nəticələrinə əsaslanır.

Aparılan tədqiqatların təhlili göstərdi ki, nitritlə əlaqəli oksidləşmə zamanı eritrositlərdə superoksiddismutaza, katalaza və qlutationperoksidazanın aktivliyi azalır. Katalazanın və qlutationperoksidazanın aktivliyinin azalması methemoqlobinin intensiv toplanması və lipid peroksidləşməsinin artması ilə müşayiət olunur.

Alınan nəticələr eritrositlərdə natrium nitritin təsiri altında bu antioksidant fermentlərinin oksidləşmə proseslərində fəal iştirakını göstərir. Qlutationperoksidazanın aktivliyinin azalması ilə lipid peroksidləşməsinin intensivliyinin artması arasındakı mənfi əlaqə, eritrositlərdə oksidativ stresin məhdudlaşdırılmasında qlutation peroksidazanın əsas rolunu göstərir.

Açar sözlər: methemoqlobin, natrium nitrit, superoksiddismutaza, qlutationperoksidaza, katalaza, lipid peroksidləşməsi

Ключевые слова: метгемоглобин, нитрит натрия, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, перекисное окисление липидов

Key words: methemoglobin, sodium nitrite, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, lipid peroxidation

Гусейнова С.Я.

**ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ,
И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ ЭНЗИМОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
СУБТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗЫ НИТРИТА НАТРИЯ***Институт Биофизики Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку*

Рассмотрено влияние нитрита натрия (NaNO_2) на окислительные процессы в эритроцитах человека (in vitro) – окисление гемоглобина, изменение активности ключевых антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) и интенсивности перекисного окисления липидов.

Работа основана на результатах спектрофотометрического исследования образцов донорской крови, подверженной воздействию субтоксической дозы нитрита натрия с конечной концентрацией в инкубационной среде 1,0 ммоль/л, с различными сроками инкубирования от 5 до 30 мин.

Анализ проведенных исследований показал, что при нитритиндуцированном окислении имеет место снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах. Снижение активности каталазы, уровня восстановленного глутатиона и связанного с ним глутатионпероксидазы сопровождается интенсивным накоплением

метгемоглобина, и ростом перекисного окисления липидов.

Полученные результаты свидетельствуют об активном участии указанных антиокислительных энзимов эритроцитов в окислительном метаболизме при нитритном воздействии. Выраженная связь между уменьшением активности глутатионпероксидазы и ростом интенсивности перекисного окисления липидов свидетельствует о преобладающей роли глутатионпероксидазы в лимитировании окислительного стресса в эритроцитах.

В основе системных механизмов влияния нитритов лежит реакция превращения нитрит-ионов в монооксид азота (NO), который способен как стимулировать, так и подавлять процессы окисления биомолекул. Одной из главных мишеней токсического действия нитритов является гемоглобин, который имеет повышенную окислительную аффинность к нитритам [1]. Избыток нитритов переводит железо гема из Fe^{2+} в Fe^{3+} состояние (метгемоглобин (MetHb)), с образованием NO-комплексов с гемоглобином [2]. Стимуляция нитритного окислительного процесса в эритроцитах сопровождается не только накоплением MetHb, но и других дериватов гемоглобина и образованием радикальных продуктов, включая активные формы кислорода и азота, способных служить интермедиатами для дальнейшего окислительного процесса, приводящего к изменениям активности антиокислительных энзимов и в первую очередь супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), функционирующих в условиях активной генерации H_2O_2 , а также к развитию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 3].

Цель настоящей работы состояла в изучении состояния восстановленного глутатиона (GSH), как главного цитозольного антиоксиданта, основных антиокислительных энзимов, а так же концентрации продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) при развитии нитритной интоксикации, вызванной субтоксичной дозой нитрита натрия в изолированных эритроцитах человека в зависимости от времени инкубирования.

Материал и методы исследования. Объектом исследования являлись эритроциты и гемоглобин человека. В экспериментах *in vitro* была использована кровь доноров, взятая из локтевой вены в пробирки с гепарином (20 ед./мл крови). Путем центрифугирования (800

g/15 мин) проводилось отделение плазмы крови от эритроцитов. Для получения суспензии эритроцитов осадок эритроцитов трижды отмывался в десятикратном объеме физиологического раствора (0,15 M NaCl) натрий фосфатного буфера (10 mM (pH 7,4)), центрифугировался при 800g/15 мин с последующим удалением надосадочной жидкости. Гемолиз эритроцитов достигался путем разведения эритроцитарной массы дистиллированной водой в соотношении 1:9 с последующим замораживанием-оттаиванием и центрифугированием при 10000g/10 мин.

Была проведена серия опытов по изучению изменений показателей окислительных процессов в эритроцитах (накопление MetHb, содержание глутатиона, активность ГП, каталазы, интенсивность ПОЛ) под воздействием нитрита натрия. Образцы исследования содержали лизат эритроцитов (в случае с ПОЛ использовалась суспензия эритроцитов) в каждый из которых добавлялся нитрит натрия (в соотношении 100 мкл $NaNO_2$ на 1 мл лизата) с конечной концентрацией в инкубационной среде 1,0 ммоль/л, с различным временем инкубирования от 5 до 30 мин, при 37 °C. Аликвоты отбирались каждые 5 мин. Измерения проводились против контрольного образца не подверженного воздействию нитрита натрия.

В ранних работах было рассмотрено влияние нитрита натрия на эритроциты человека и на активность антиоксидантных ферментов в них в широком концентрационном диапазоне. Концентрация нитрита натрия – 1 ммоль/л была выбрана как субтоксическая концентрация, то есть та с которой начинается существенный рост накопления MetHb и развитие процесса перекисного окисления липидов [4, 5].

Накопление MetHb оценивалось по полуэмпирическим формулам, предложенным J. Szebeni et al. ($[MetHb] = 28A_{577} - 307A_{630} - 55A_{560}$) (Szebeni, et al., 1984) [6]. Содержание восстановленного глутатиона (GSH) осуществляли методом, принцип которого заключается в образовании окрашенного соединения при взаимодействии GSH с 5,5-дитиобис (2-нитробензойной кислотой) (ДТНБК) [7]. Активность глутатионпероксидазы определяли по

скорости окисления восстановленного глутатиона в присутствии гидропероксида трет-бутила [8]. Активность каталазы определяли спектрофотометрическим методом, по изменению концентрации пероксида водорода, образующего при взаимодействии с солями молибдата стойкий окрашенный комплекс, интенсивность окраски которого регистрировалась при длине волны 410 нм [9]. О величине активности СОД в гемолизатах эритроцитов судили по степени ингибирования им скорости аутоокисления адреналина, интенсивность которой оценивали по динамическому нарастанию поглощения при длине волны 347 нм, обусловленному накоплением продукта окисления, опережающему по времени образования адренохрома [10]. Интенсивность протекания процессов ПОЛ в эритроцитах оценивался по накоплению окрашенных продуктов малонового диальдегида (МДА), реагирующих в цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой, с образованием окрашенного триметинового комплекса, имеющего характерный спектр поглощения с максимумом при $\lambda = 532\text{ нм}$ [11].

Все измерения проводились на спектрофотометре СФ-46(Россия).

При статистической обработке полученных в ходе исследования результатов определяли значения среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), ошибку среднего арифметического (m). Уровень значимости сравниваемых результатов определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. В образцах крови подверженной действию нитрита натрия (конечной концентрацией в инкубационной среде – 1,0 ммоль/л) к середине инкубационного срока, наблюдается падение активности СОД более чем на 30% в сравнении с контролем и к 30 мин инкубирования достигает минимальных значений (~ на 75% относительно контроля) (рис. 1).

Активность каталазы достигает, существенно низких значений уже к 15 мин инкубационного срока: 50-60% от исходного уровня (рис. 2).

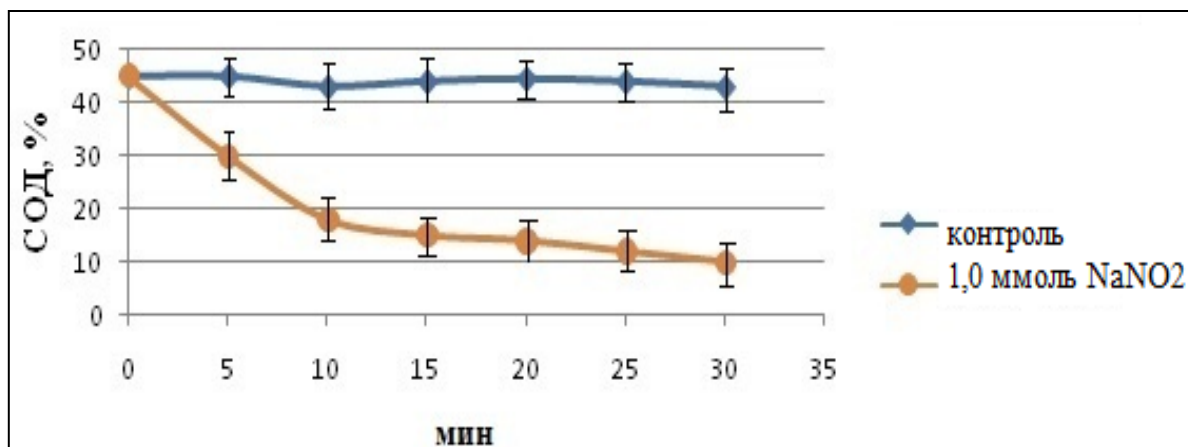


Рис. 1. Изменение активности супероксиддисмутазы в лизате эритроцитов человека, обработанных NaNO

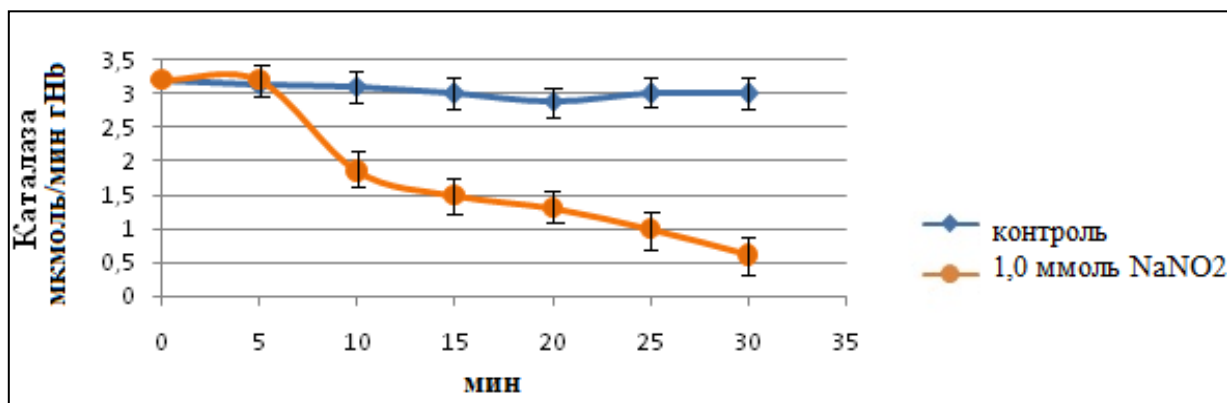


Рис. 2. Изменение активности каталазы в лизатах эритроцитов человека, обработанных NaNO₂

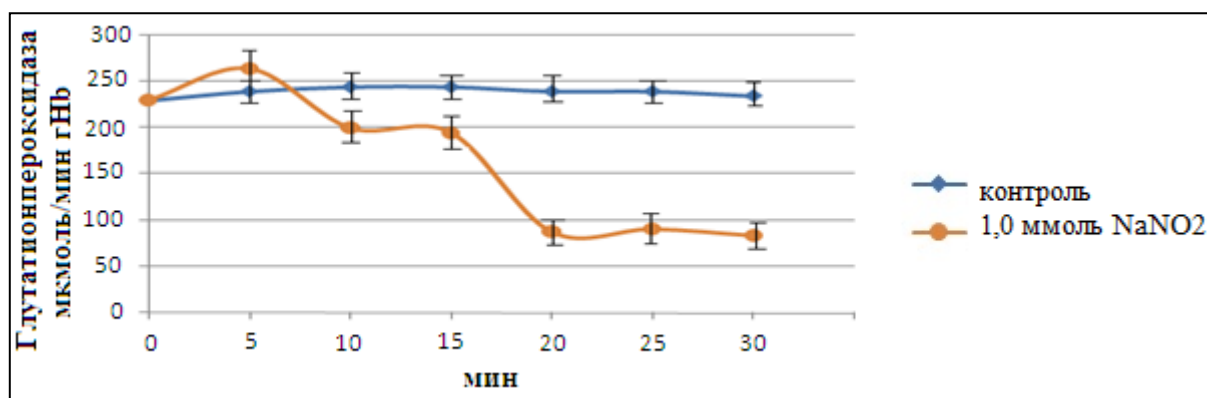
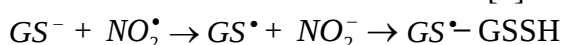


Рис. 3. Изменение активности глутатионпероксидазы в лизате эритроцитов человека, обработанных NaNO₂

В отличие от каталазы, активность ГП (рис. 3) в начальный срок инкубирования несколько растет (~10%) (против контроля) после чего устанавливается на уровне контроля (лаг-период), а далее наблюдается падение активности энзима.

Факт значительного уменьшения активности каталазы на фоне некоторых увеличений активности ГП свидетельствует о том, что в эритроцитах, обработанных нитритом, идет интенсивное гидропероксид образование, при котором исчерпываются ресурсы каталазы, в то время как ГП утилизирует уровень гидропероксидов в основном в физиологических пределах.

Окисление восстановленного глутатиона (GSH) является одним из важных последствий радикалообразования при внутриклеточном окислении гемоглобина [2].



При этом активность ключевых взаимодополняющих антипероксидных энзимов каталазы и ГП, участвующих в регуляции

уровня H₂O₂, по разному связана с GSH, и если связь для каталазы опосредована, то ГП непосредственно связана с GSH, т.к. GSH является субстратом для ГП. В этих условиях деградация гема в большей мере зависит от GSH, учитывая то, что в эритроцитах ГП, при умеренной концентрации пероксида водорода, является главным антиокислительным протектором Hb [12].

В связи с этим было проведено изучение соотношения GSH в эритроцитах при нитритном воздействии в широком концентрационном диапазоне (таблица).

Опыты по изучению влияния нитрита натрия на содержание внутриэритроцитарного GSH показали, что нитриты даже в низких концентрациях оказывают существенное влияние на истощение внутриэритроцитарного GSH. Здесь мы нашли совпадения между уменьшением содержания GSH и падением активности ГП и каталазы. Из таблицы видно, что в первые 3-5 минут 30-ти минутного инкубирования

Таблица. Изменение содержания восстановленного глутатиона (GSH) в лизате эритроцитов человека, обработанных NaNO₂

Концентрация NaNO ₂	время инкубирования						
	0 мин	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	25 мин	30 мин
	нмоль GSH/мин гНб						
контроль	8,5±0,4	8,4±0,6	8,3±0,6	8,3±0,7	8,2±0,8	8,2±0,8	8,3±0,7
0,007 ммоль	8,2±0,8	9,7±1,1	7,7±0,6	7,1±0,6	6,2±0,5	5,7±0,6	5,2±0,5
0,07 ммоль	8,5±0,8	9,5±0,4	7,4±0,5	5,8±0,7	5,0±0,4	4,5±0,5	3,7±0,4
0,15 ммоль	8,3±0,9	9,6±0,8	7,0±0,7	5,2±0,7	4,0±0,4	4,1±0,4	3,0±0,3
0,35 ммоль	8,3±0,7	9,4±0,9	6,8±0,6	4,2±0,4	3,5±0,4	3,0±0,4	2,3±0,3
0,7 ммоль	8,3±0,8	8,8±1,7	5,8±0,6	3,0±0,3	2,7±0,3	2,0±0,3	1,2±0,2
1,0 ммоль	8,5±0,8	9,0±1,0	5,2±0,7	4,7±0,5	3,5±0,4	2,2±0,4	1,0±0,2
3,5 ммоль	8,5±0,7	9,1±0,8	2,8±0,5	1,3±0,4	0,6±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2

происходит незначительный «всплеск» содержания GSH, по видимому, имеющий компенсаторное значение, присущий низким концентрациям нитрита 0,007; 0,07; 0,35 ммоль и который отсутствует для 0,70; 1,0; 3,50 ммоль. Скорость истощения GSH максимальна в интервалах 5-10 минут или 5-15 минут и зависит от конечной концентрации нитрита (чем выше она, тем выше и скорость истощения GSH). За 30 минут инкубирования уровень GSH снижается до 7-25% от исходного (для 0,35; 0,70; 3,50 ммоль NaNO_2), в то время как для более низких концентраций, он составляет около $\approx 50\%$.

Падение активности ГП происходит из-за того, что содержание GSH превышает потребности ГП в GSH как субстрата окисления. После прохождения «красной линии», истощение уровня GSH начинает сказываться и на потере активности ГП.

Таким образом, нитритная обработка изолированных эритроцитов снижает активность СОД, каталазы и ГП (если исключить начальный рост активности ГП).

Снижение активности главных антиокислительных ферментов вызванное нитритами, сопровождается интенсивным накоплением MetHb и других окислительных радикальных продуктов, способных приводить к развитию перекисного окисления белков и липидов, и как следствие к гемолизу [13].

Наши опыты показали, что нитриты оказывают окислительный эффект на HbO_2 , достигая уже в первые 15-20 мин инкубирования 40% отметки MetHb (рис. 4).

NO являясь активным продуцентом нитрита натрия, может проявлять в зависимости от концентрации как окислительные, так и проокислительные свойства, оказывая различные эффекты на окислительные процессы в гемоглобине и в эритроцитах при различных концентрационных пределах [14]. В частности, низкие или близкие к физиологическим нормам концентрации в среде инкубирования NO_2^- придают антиокислительные свойства гемоглобину, связавшего NO, и таким образом положительно влияет на АО статус эритроцитов. Однако, в ряде случаев при изменении диетарных условий (нитритное отравление, или дефицит азотного потребления) нитрита нормативы соотношения $\text{NO:Hb}=1:1000$ могут существенно меняться, особенно для оксида азота ввиду широкого использования нитратов/нитритов в сельскохозяйственном производстве и пищевой промышленности. В этом случае избыток NO может стимулировать окислительный стресс, как одно из проявлений нитритной токсичности.

Вопрос о том, каким образом столь низкие включения NO в гемоглобин могут оказывать значительные физиологические эффекты, остается до конца невыясненным [15], несмотря на впечатляющие успехи в этой области (признание NO как газовой молекулы и т.д).

В то же время имеет место относительно слабая «мотивация» изменения накопления малонового диальдегида (МДА): всего 60 % увеличение уровня МДА за 30 мин времени инкубации (рис. 5) на фоне интенсивного метгемоглобинообразования.

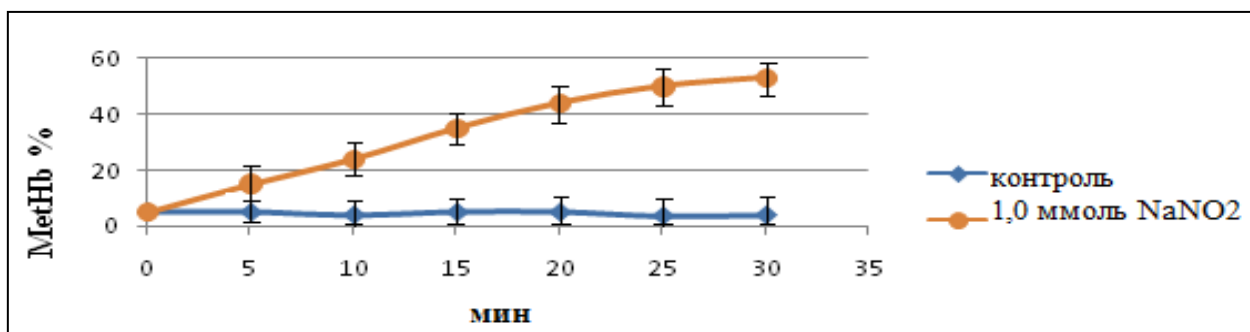


Рис. 4. Нитритиндуцированное накопление MetHb в инкубационной среде, содержащей эритроциты человека.

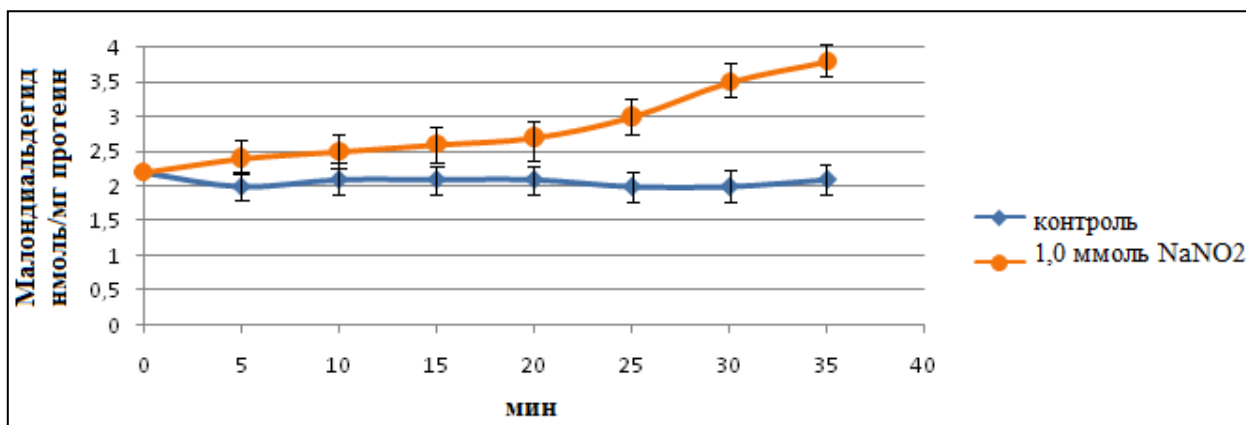


Рис. 5. Накопление МДА в суспензии эритроцитов человека, обработанных NaNO₂

Относительно малая степень интенсификации ПОЛ эритроцитов, наряду с существенным окислительным воздействием на Hb (увеличение содержания MetHb в десятки раз), указывает на то, что образовавшийся в больших количествах MetHb, а возможно и другие продукты взаимодействия нитритов (оксида азота) и гемоглобина, могут тормозить развитие реакций ПОЛ, т.е. выступать в роли АО [16].

Таким образом, результаты исследования позволяют утверждать, что индуцированный нитритом натрия окислительный стресс приводит к снижению активности главных антиокислительных ферментов эритроцитов – каталазы и ГП, СОД, при-

чем снижение ГП носит фазовый характер. Относительно малая степень интенсификации ПОЛ на фоне существенной окислительной модификации гемоглобина (накопление MetHb), свидетельствует о том, что MetHb обладает антиокислительными свойствами, препятствующими накоплению продуктов ПОЛ. Изменение активности ГП отрицательно коррелирующее с изменением ПОЛ эритроцитов, после истечения лаг периода фермента, что свидетельствует о главенствующей роли селенфермента ГП, как эндогенного антиоксидантного фактора в регуляции окислительных процессов в эритроцитах при нитритном воздействии.

References

1. Helms C., Kim-Shapiro D.B. Hemoglobin-mediated nitric oxide signaling // *Free Radical Biology and Medicine*, - 2013. - vol. 61.- p. 464-472.
2. Lapinski R., Siergiejuk M., Worowska A., Gacko M. Oxidants and antioxidants of erythrocytes // *Progress in Health Science*, - 2014. - vol. 4(1). - p. 211-219.
3. Krych-Madej J., Gebicka L. Interactions of nitrite with catalase: Enzyme activity and reaction kinetics studies // *J. Inorganic Biochemistry*, - 2017. - vol. 171. - p. 10-17.
4. Huseynova S.Y., Huseynov T.M., Dadashov M.Z. Okiskitel'naya modifikatsiya eritrotsitov umerennymi dozami nitrita natriya v opytakh in vitro [Oxidative modification of erythrocytes with moderate doses of sodium nitrite *in vitro* experiments] // *Meditsinskaya biofizika i biokhemiceskaya khimiya* [Medical biophysics and biochemistry], - 2018. - vol. 3 (1). - p. 189-195.
5. Huseynov T.M., Huseynova S.Y., Guliyeva R.T., Dadashov M.Z., Rahmanova (Maharramova) S.M., Yakhyayeva F.R., Jafarova S.A., Characteristics of oxidative stress induced by moderate doses of sodium nitrite in isolated erythrocytes in the presence of sodium selenite // *Микроэлементы в медицине* [Trace elements in medicine], - 2021. - vol. 22(2). - p. 25-35.
6. Szebeni J., Winterbourn C.C., Carrell R.W. Oxidative interactions between haemoglobin and membrane lipid. A liposomemodel // *Biochemical. J.*, - 1984. - vol. 220 (3). -p. 685-692.
7. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, - 1959. - vol. 82. - p. 70-77.
8. Moin V. M. Prostoy i spetsificheskiy metod opredeleniya aktivnosti glutationperoksidazy v eritrotsitakh [Simple and specific method for determining the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes] //

- Laboratornoe Delo, - 1986. - vol. 12. - p. 724-727.
9. Korolyuk M.A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [A method of measurement of catalase activity] // Laboratornoe Delo. - 1988. - vol. 64(30). - p. 16-17.
 10. Sirota T.V. Novyj podkhod v issledovanii protsesa autookisleniya adrenalina i ispolzovaniye ego dlya izmereniya aktivnosti superoksiddismutazy [A new approach in the study of the autooxidation process of adrenaline and its use to measure the activity of superoxide dismutase] // Вопросы медицинской химии [Medicinal chemistry issues], - 1999. - vol. 45(3). - p. 263-272.
 11. Mengel C.F., Kann H.E. Effect of in vivo hyperoxid of erythrocytes, in vivo peroxidation of erythrocytes lipid // J. Clinical Investigation, - 1966. - vol. 45(7). - p.1150–1158.
 12. Rocha S., Gomes D., Lima M., Bronze da Rocha E., Santos S.A. Peroxiredoxin 2, glutathione peroxidase, and catalase in the cytosol and membrane of erythrocytes under H₂O₂-induced oxidative stress // Free Radical Research, - 2015. - vol. 49(8). - p. 990-1003.
 13. Ansari F.A., Ali S.N., Mahmood R. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes // Toxicology in Vitro, - 2015. - 29(7). - p.1878-1886.
 14. DeMartino A.W., Kim-Shapiro D.B., Patel R.P., Gladwin M.T. Nitrite and nitrate chemical biology and signaling // British J. of Pharmacology, - 2019. - vol.176(2). - p. 228-245.
 15. Sun C., Yang J., Yang J., Kleschyov A.L., Lundberg J.O., Zhuge Z., Carlstrom M., Pernov J., Wajih N., Isbell T.S., Oh J., Cabrales P., Tsai A.G., Townes T., Patel R.P. Hemoglobin β -93 cysteine is not required for export of nitric oxide bioactivity from the red blood cell // Circulation, - 2019. - vol.139(23). - p. 2654-2663.
 16. Widmer C.C., Pereira C.P., Gehrig P., Vallelian F., Schoedon G., Buehler P.W., Schaer D.J. Hemoglobin can attenuate hydrogen peroxide-induced oxidative stress by acting as an antioxidative peroxidase // Antioxidants Redox Signaling, - 2010. - vol. 12(2). - p.185-198.

Huseynova S.Y.

OXIDATIVE MODIFICATION OF ERYTHROCYTES INDUCED BY SODIUM NITRITE AS A MEASURE OF ITS TOXICITY

Institute of Biophysics, Azerbaijan National Academy of Science, Baku

Summary. The article presents the results of a study of the effect of sodium nitrite on oxidative processes in human erythrocytes (in vitro) - hemoglobin oxidation, changes in the activity of key antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and the intensity of lipid peroxidation.

The work is based on the results of a spectrophotometric study of donor blood samples exposed to a subtoxic dose of sodium nitrite with a final concentration of 1.0 mmol in the incubation medium with different incubation times from 5 to 30 minutes.

The analysis of the conducted studies showed that nitrite-induced oxidation leads to a decrease of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activity in erythrocytes. A decrease of catalase and glutathione peroxidase activity and the level of GSH is accompanied by an intense accumulation of methemoglobin, and an increase in lipid peroxidation.

The results obtained indicate the active participation of these antioxidant enzymes of erythrocytes in oxidative metabolism under nitrite exposure. The pronounced relationship between a decrease in the activity of glutathione peroxidase and an increase in the intensity of lipid peroxidation indicates the predominant role of glutathione peroxidase in limiting oxidative stress in erythrocytes.

Автор для корреспонденции:

Гусейнова Севиндж Явус кызы – научный сотрудник лаборатории «Экологической биофизики» Института Биофизики Национальной Академии Наук Азербайджана, Баку, Азербайджан

E-mail: seva.gy7@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2021.4.021

Litvinenko M.V.¹, Vasilyev V.V.¹, Siviyy S.M.¹, Koşelnik Ye.L.¹, Kaçaylo İ.A.²,
Bondarenko A.V.³, Pliten O.M.⁴

İİV-İNFEKSİYALI QADINLARDA UŞAQLIQ BORULARININ MORFOFUNKSIONAL VƏZİYYƏTİ

¹Odessa Tibb Universitetinin Normal və patoloji klinik anatomiya kafedrası, Odessa, Ukrayna;

²Xarkov Milli Tibb Universitetinin Mamalıq, ginekologiya və uşaq ginekologiyası kafedrası,

Xarkov, Ukrayna; ³Xarkov Milli Tibb Universitetinin İnfeksion xəstəliklər kafedrası, Xarkov,

Ukrayna; ⁴Xarkov Milli Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya kafedrası, Xarkov, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə İİV-infeksiyalı qadınlarda uşaqliq borularının toxuma transformasiyasını öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Reproduktiv yaşda vəfat etmiş İİV-infeksiyalı qadınların seksion materialı üzərində aparılmış morфометрик analiz, histoloji müayinə və immunhistokimyəvi tədqiqat (Hsp70, Hsp90, Bcl-2, BAX, p53) metodlarından istifadə edilmişdir.

Tədqiqat sayəsində müəyyənləşdirilmişdir ki, İİV-infeksiyası zamanı uşaqliq borularında baş verən toxuma transplantasiyası aşkar sklerotik dəyişikliklərlə müşayiət edilən involyutiv proseslərlə, şaperonlar sinfinə aid olan zülalların və apoptotik proseslərin aktivləşməsi ilə xarakterizə edilir.

Bu zaman orqanın ölçülərinin kiçilməsi fonunda əzələ qışasının daxilində birləşdirici toxuma elementlərinin nisbi həcmi $5,61 \pm 1,01\%$ -dən $21,33 \pm 2,82\%$ -ə qədər artır, epitel qışasının hündürlüyü $92,01 \pm 4,03 \times 10^{-6}$ m-dən $67,30 \pm 3,83 \times 10^{-6}$ m-ə qədər azalır.

Beləliklə, təsdiq edilir ki, İİV-infeksiyalı qadınların uşaqliq borularında neoplastik transplantasiya üçün şərait yaranır.

Açar sözlər: uşaqliq boruları, insan immun çatışmazlığı virusu, şaperonlar, apoptoz

Ключевые слова: маточная труба, ВИЧ, шапероны, апоптоз

Key words: fallopian tube, HIV, chaperones, apoptosis

Литвиненко М.В.¹, Васильев В.В.¹, Сивий С.М.¹, Кошельник Е.Л.¹, Качайло И.А.², Бондаренко А.В.³, Плитень О.М.⁴

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

¹Кафедра нормальной и патологической клинической анатомии Одесского национального

медицинского университета, Одесса, Украина; ²Кафедра акушерства, гинекологии

и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета, Харьков,

Украина; ³Кафедра инфекционных болезней Харьковского национального медицинского уни-

верситета, Харьков, Украина; ⁴Кафедра патологической анатомии

Харьковского национального медицинского университета, Харьков, Украина

Данная работа посвящена тканевой трансформации маточной трубы при наличии ВИЧ-инфекции и выполнена на секционном материале женщин репродуктивного возраста с проведением макроскопических измерений, гистологического изучения с морфометрическим анализом, иммуногистохимического исследования (Hsp70, Hsp90, Bcl-2, BAX, p53).

В результате исследования установлено, что у ВИЧ-инфицированных тканевая трансформация маточной трубы характеризуется ускорением инволютивных процессов с выра-

женными склеротическими изменениями, активацией белков семейства шаперонов и активацией апоптотических процессов. На фоне уменьшения размеров органа, относительный объем соединительной ткани в мышечном слое увеличивается с $5,61 \pm 1,01\%$ до $21,33 \pm 2,82\%$, высота эпителиального слоя уменьшается с $92,01 \pm 4,03 \times 10^{-6}$ м до $67,30 \pm 3,83 \times 10^{-6}$ м.

Таким образом, можно констатировать, что у женщин с ВИЧ-инфекцией в маточной трубе формируются тканевые предпосылки для неопластической трансформации.

В настоящее время принято считать, что ВИЧ-инфицированные пациенты подвержены повышенному риску многих злокачественных новообразований по сравнению с населением в целом, однако точные механизмы такой трансформации изучены недостаточно [1, 2]. Повышенный риск может быть связан с высокой распространенностью традиционных факторов риска рака [3], таких как курение и употребление алкоголя [4, 5]. Возможная коинфекция с другими проонкогенными вирусами, иммунодефицит [6], активированное воспаление, потенциальный прямой проонкогенный эффект ВИЧ и токсичность комбинированной антиретровирусной терапии также могут способствовать повышению риска [7, 8]. При этом возрастает потребность в решении меняющейся эпидемиологии [9, 10] рака по мере старения населения [11, 12].

Работы посвященные морфогенезу тканевой трансформации проведены в отношении многих органов и систем, однако высокая социальная значимость последствий изменений со стороны женской половой системы [13] обуславливает исследовательский интерес направленный на выявление ранних триггеров патологического процесса.

В ранее опубликованных нами работах представлены данные об изменениях в шейке матки [2, 14], эндометрии [5], молочной железе [4], яичниках [15] и логичным продолжением проведенных исследований является выявление особенностей морфофункционального состояния маточной трубы у ВИЧ-инфицированных, что и послужило целью данной работы.

Материал и методы исследования. Исследование выполнено на секционном материале 50 женщин репродуктивного возрастом от 20 до 40 лет разделенные на 2 группы по 25 женщин. Первую группу составили пациенты с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Группу

сравнения составили женщины, умершие от случайных причин (травматические повреждения). ВИЧ-инфекция верифицировалась с помощью иммуноферментного анализа сыворотки (ELISA) с подтверждением вестерн-блоттингом. Число лимфоцитов CD4 < 100 клеток/мкл считалось «низким». При наборе групп был использован принцип случайности.

После рутинной проводки и изготовления срезов их окрашивали гематоксилином и эозином, проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ). ИГХ проводилось не прямой иммунопероксидазной реакцией с моноклональными антителами (mAb) к Hsp70, Hsp90, Bcl-2, BAX, p53 (компания Thermo Scientific, США). Визуализацию реакции проводили с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo Scientific, США).

Микроскопическое исследование проводили на микроскопе “Olympus BX41” с дальнейшим морфометрическим исследованием в программе “Olympus DP-soft 3.12 [16]. Степень экспрессии рецепторов оценивали полуколичественным методом, считая реакцию в 1 балл отрицательной, 2 балла – слабо- ($1\% < n < 10\%$), 3 балла – умеренно- ($11\% < n < 20\%$) и 4 балла – сильнопозитивной ($n > 21$). Окрашивание оценивалось независимо двумя наблюдателями, при этом был достигнут высокий уровень соответствия (90%). Все препараты были независимо проанализированы дважды, и разногласия между наблюдателями ($< 10\%$) были рассмотрены в третий раз, после чего было вынесено окончательное суждение.

Статистическая обработка выполнена с использованием методов вариационной статистики. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Shapiro-Wilk's test который показал, что выборки близки к нормальному распределению. Статистические показатели представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – средняя арифметическая величина, σ – стандартное отклонение, t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ осуществлялся с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая разница между исследуемыми показателями считалась достоверной при $p < 0,05$.

Все исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией, утверждены комиссией по этике Одесского национального медицинского университета (протокол 3, 17 октября 2011 г).

Результаты исследования. При изучении морфологического статуса маточной трубы в группе ВИЧ-инфицированных практически в каждом случае наблюдается уменьшение характерной для ампулярного отдела извилистости, складки дезорганизованы. В каждом случае размер складок постепенно уменьшается по направлению к устью в фимбрии. Сопоставление макроскопических размеров указывает на уменьшение как длины, так и толщины органа (таблица 1). Складки, расположенные близко друг к другу, утолщены, просвет маточной трубы сужен, что подтверждается морфометрическим исследованием.

При микроскопическом исследовании выявлено, что в слизистой оболочке маточных труб обеих групп эпителий уплощен, при этом в группе ВИЧ-инфицированных уменьшение количества ворсинок и их высоты привело к достоверному истончению эпителиального слоя подтвержденного морфометрически. Базальная мембрана резко утолщена.

Гладкомышечные волокна мышечной оболочки атрофированы, отмечается выраженное диффузное разрастание соединительнотканых волокон представленных преимущественно грубыми коллагеновыми элементами. В серозной оболочке определяется небольшое количество жировой ткани. Сосуды артериального русла с утолщенными стенками. Серозная оболочка

выстлана мезотелием, с подлежащей рыхлой соединительнотканной прослойкой, содержащей многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды, клетки фибробластического ряда, пучки соединительнотканых волокон, идущих в разных направлениях.

При постановке пероксидазной реакции к шаперонам отмечается их достоверная активация (таблица 2), что проявляется повышением числа случаев с умеренно позитивной и сильно позитивной реакцией на МКА Hsp70 и Hsp90, что можно рассматривать как ответ на стрессовую перестройку тканей маточной трубы. Отмечается цитоплазматическая и ядерная локализация рецептора в разных соотношениях. Структуры, окрашиваемые позитивно присутствуют как в мышечной стенке, так и в эпителии. При этом, случаи с положительной реакцией имеют диффузное распределение. Следует учитывать основную функцию этих протеинов, которая заключается в адаптивном ответе на стрессовые факторы, возникающие в процессе воспаления.

Несмотря на данные об отсутствии или очень слабой экспрессии p53 (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл) в тканях маточной трубы нами установлены случаи наличия p53-позитивных клеток стенки трубы даже в группе сравнения. При математической оценке наблюдается активация ИГХ-реакции с $0,18 \pm 0,09$ усл. ед. в группе сравнения до $1,32 \pm 0,11$ усл. ед. в группе ВИЧ-инфицированных ($p < 0,05$).

Таблица 1. Морфометрические показатели маточных труб ($M \pm m$)

Параметр	Группа сравнения, n=25	ВИЧ-инфицированные женщины, n=25
Длина ампулярного отдела, $\times 10^{-3}$ м	$79,47 \pm 0,51$	$72,51 \pm 0,38^*$
Наружный диаметр в месте перехода перешейка в ампулярный отдел, $\times 10^{-3}$ м	$6,81 \pm 0,23$	$5,77 \pm 0,31^*$
Площадь просвета ампулярного отдела, $\times 10^{-6}$ м ²	$9,44 \pm 0,44$	$8,13 \pm 0,34^*$
Относительный объем соединительной ткани в мышечном слое, %	$5,61 \pm 1,01$	$21,33 \pm 2,82^*$
Высота эпителиального слоя, $\times 10^{-6}$ м	$92,01 \pm 4,03$	$67,30 \pm 3,83$

Прим.: * – наличие достоверного отличия относительно группы сравнения ($p < 0,05$)

Таблица 2. Результаты иммуногистохимического определения рецепторов ткани маточной трубы

Группа	Hsp70	Hsp90	Bcl2	BAH	p53
Группа сравнения, n=25	1,15±0,12	0,78±0,11	1,37±0,13	0,98±0,13	0,18±0,09
ВИЧ-инфицированные женщины, n=25	2,55±0,12*	2,22±0,15*	0,37±0,11*	2,14±0,33*	1,32±0,11*

Прим.: * – наличие достоверного отличия относительно группы сравнения ($p < 0,05$)

Другим важным регулятором апоптоза является BAH, активатор апоптоза, который увеличивает открытие митохондриального потенциал-зависимого анионного канала, что приводит к потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома С. В исследуемой группе констатировано его практически двукратное активирование.

В противоположность вышеуказанному экспрессия клетками маточной трубы белка bcl-2 (ингибитор каспаз) является прямым индикатором антиапоптозного потенциала клеток. Паттерном экспрессии bcl-2 выступает цитоплазма. Показатель активности данного белка уменьшается с 1,37±0,13 усл. ед. в группе сравнения до 0,37±0,11 усл. ед. в исследуемой группе ($p < 0,05$).

Обсуждение. В мировой литературе накоплен немалый объем данных для характеристики основных компонентов женской половой системы [17], функциональных связей между ними [18, 19], а также связей между этой системой и другими системами организма [20, 21], что особенно актуально в условиях нарушения интегративной функции иммунной системы при инфекционных [22] и неинфекционных процессах [23, 24].

Комплекс изменений характерный для сложной трансформации во всем организме у ВИЧ-инфицированных, по всей видимости, запускает сложный каскад белковых взаимодействий одним из этапов которых является достоверная активация шаперонов выявленная при проведении ИГХ-исследования, при чем как Hsp70, так и Hsp90, что можно рассматривать как ответ на стрессовую перестройку тканей маточной трубы. Следует учитывать основную функцию этих протеинов, которая заключается в адаптивном ответе на стрес-

совые факторы, возникающие в процессе воспаления и канцерогенеза [25].

Описанные процессы ведут к морфологической перестройке тканей маточной трубы, одним из важных звеньев чего является активация процессов апоптоза. В ходе нашей работы получены данные, свидетельствующие о наличии p53-клеток даже в группе сравнения. В исследуемой группе выявлено повышение экспрессии p53 на фоне усиления склеротических процессов. Другим важным регулятором апоптоза является BAH, активатор апоптоза, который увеличивает открытие митохондриального потенциал-зависимого анионного канала, что приводит к потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома С. При этом нами констатировано практически двукратное активирование его экспрессии. Регулятор апоптоза BAH, также известный как bcl-2-подобный белок 4, представляет собой белок, который кодируется геном BAH. BAH является членом семейства генов bcl-2. Члены семейства bcl-2 образуют гетеро- или гомодимеры и действуют как анти- или проапоптотические регуляторы, которые участвуют в широком спектре клеточной активности. Этот белок образует гетеродимер с bcl-2 и действует как активатор апоптоза. Сообщается, что этот белок взаимодействует с митохондриальным потенциал-зависимым анионным каналом и увеличивает его открытие, что приводит к потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома с. Экспрессия этого гена регулируется опухолевым супрессором p53, и ранее было показано, что он участвует в p53-опосредованном апоптозе.

В противовес вышеуказанному экспрессия клетками маточной трубы белка bcl-2 (ингибитор каспаз) является прямым индикатором антиапоптозного потенциала

клеток. Показатель активности данного белка достоверно уменьшается.

В целом можно констатировать об ускорении инфлютивных процессов в маточной трубе у ВИЧ-инфицированных, что проявляется в склеротических процессах, уменьшением извитости, сужением просвета. Воспалительные процессы могут являться причиной как непроходимости маточных труб, так и дистрофических изменений в их стенке и нарушении перистальтики.

Структурные изменения фаллопиевых труб могут быть связаны с патогенезом опухолевой трансформации яичников, который может быть связан с происхождением этого типа рака из фаллопиевых труб [26, 27]. Их патогенез до конца не изучен, а большинство исследований сосредоточено на их лечении [27, 28]. Мы поддерживаем гипотезу, что лучшее понимание патогенеза опухолей женской половой системы может привести к улучшению прогнозирования, профилактики и лечения этих видов рака [18, 29, 30]. Дополнительные исследования, сравнивающие маточные трубы

женщин с гиперплазией эндометрия с атипией или без нее и трубами пациентов с карциномой эндометрия, могут помочь нам лучше различать первичные изменения в маточных трубах [18, 29, 31] и влияние рака эндометриальных клеток на морфологию эпителия маточных труб, целесообразности использования антибиотиков [32]. Особенно интересным в плане дальнейших исследований представляется использование компьютеризированных систем [33] для изучения влияния нескольких факторов.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных в маточной трубе тканевая трансформация характеризуется ускорением инфлютивных процессов с выраженными склеротическими изменениями, активацией белков семейства шаперонов и активацией апоптотических процессов. На фоне уменьшения размеров органа, относительный объем соединительной ткани в мышечном слое увеличивается с $5,61 \pm 1,01\%$ до $21,33 \pm 2,82\%$, высота эпителиального слоя уменьшается с $92,01 \pm 4,03 \times 10^{-6}$ м до $67,30 \pm 3,83 \times 10^{-6}$ м.

References

1. 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
2. Lytvynenko M., Shkolnikov V., Bocharova T., Sychova L., Gargin V. Peculiarities of proliferative activity of cervical squamous cancer in hiv infection // *Georgian Med News.* 2017;(270):10-15.
3. Grint D., Peters L., Rockstroh J.K., et al. Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals // *AIDS.* 2015;29(10):1205-1215. doi:10.1097/QAD.0000000000000674
4. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Ye., Oliynyk N.N., Lantukh I.V., Katsap O.V. Gargin V.V. Estrogen and progesterone receptors in endometrial, cervical and breast tissues in immunodeficient conditions // *Azerbaijan Medical Journal* 2021(3):70-77. doi: 10.34921/amj.2021.3.010
5. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Ye., 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
6. Ludwicki J.K., Góralczyk K., Struciński P., et al. Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations // *Environ Int.* 2015;74:112-118. doi:10.1016/j.envint.2014.10.001
7. Bartkowiak S., Konarski J.M., Strzelczyk R., Janowski J., Karpowicz M., Malina R.M. Age at menarche among rural school youth in west-central Poland: Variation with weight status and population growth // *Anthropol Rev* 2021;84(1):51-58.
8. 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
9. 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
10. 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
11. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H., et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort // AIDS. 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
 12. Sternal M., Kwiatkowska B., Boryśławski K., Tomaszewska A. Maternal age as a risk factor for cerebral palsy // *Anthropol Rev* 2021;84(2):117-131.
 13. Lyngsø J., Ramlau-Hansen C.H., Høyer B.B., et al. Menstrual cycle characteristics in fertile women from Greenland, Poland and Ukraine exposed to perfluorinated chemicals: a cross-sectional study // *Hum Reprod*. 2014;29(2):359-367. doi:10.1093/humrep/det390
 14. Lytvynenko M., Bocharova T., Zhelezniakova N., Narbutova T., Gargin V. Cervical transformation in alcohol abuse patients // *Georgian Med News*. 2017;(271):12-17.
 15. Lytvynenko M., Bondarenko A., Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women // *Azerbaijan Medical Journal* 2021(1):61-68. doi:10.34921/amj.2021.1.008
 16. 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.
 17. Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Panasovska K. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer // *Folia Med Cracov*. 2015;55(2):41-48.
 18. Romaniuk A., Gyryavenko N., Lyndin M., Pidubnyi A., Sikora V., Korobchanska A. Primary cancer of the fallopian tubes: histological and immunohistochemical features // *Folia Medica Cracoviensia*. 2016;4:71-80.
 19. Vynnychenko I.O., Pryvalova A.O., Vynnychenko O.I., Lyndin M.S., Sikora V.V., Romaniuk A.M. PIK3CA-mutant circulating tumor DNA in patients with breast cancer // *Azerbaijan Medical Journal*. 2020;3:79-88. doi:10.34921/amj.2020.3.010
 20. Gargin V., Muryzina I., Shcherbina N., Nechyporenko A., Baryshevska V., Vorobyova O., Alekseeva V. Relationship between bone density of paranasal sinuses and adrenal steroids pattern in women during menopausal transition // *Anthropological Review*. 2020;83(4):407-418. doi: 10.2478/anre-2020-0031
 21. Vorobeľová L., Falbová D., Siváková D. Differences in body composition between metabolically healthy and unhealthy midlife women with respect to obesity status // *Anthropol Rev* 2021;84(1):59-71.
 22. Bondarenko A.V., Pokhil S.I., Lytvynenko M.V., Bocharova T.V., Gargin V.V. // Anaplasmosis: experimental immunodeficient state model // *Wiad Lek*. 2019;72(9 cz 2):1761-1764.
 23. 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.
 24. Kovach I., Kravchenko L., Khotimska Y., Nazaryan R., Gargin V. Influence of ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis // *Georgian Med News*. 2017;(264):115-119.
 25. Kravtsova O.I., Lyndin M.S., Sikora V.V., Hyriavenko N.I., Kuzenko Y.V., Moskalenko R.A., Sikora K.O., Lyndina Y.M., Romaniuk A.M. The role of Hsp70 and Hsp90 in the endometrial carcinomas progression // *Azerbaijan Medical Journal (ATJ)*. 2021;3:136-46. doi:10.34921/amj.2021.3.019
 26. Amit A., Sabo E., Movsas A., et al. Can morphometric analysis of the fallopian tube fimbria predict the presence of uterine papillary serous carcinoma (UPSC)? // *PLoS One*. 2019;14(2):e0211329. doi:10.1371/journal.pone.0211329
 27. Sumtsov D.G., Hyriavenko N.I., Sikora V.V., Lyndin N.S., Sumtsov G.A. Ways of spread and metastasis of primary fallopian tube cancer: retrospective analysis from 1967 to 2019 // *Azerbaijan Medical Journal (ATJ)*. 2020;3:70–8. DOI: 10.34921/amj.2020.3.009
 28. Vang R., Shih Ie.M., Kurman R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms // *Histopathology*. 2013;62(1):44-58. doi:10.1111/his.12046
 29. Hyriavenko N., Lyndin M., Sikora K., et al. Serous Adenocarcinoma of Fallopian Tubes: Histological and Immunohistochemical Aspects // *J Pathol Transl Med*. 2019;53(4):236-243. doi:10.4132/jptm.2019.03.21
 30. Amit A., Sabo E., Zohar Y., et al. Evaluation of Microscopic Changes in Fallopian Tubes of BRCA Mutation Carriers by Morphometric Analysis of Histologic Slides: A Preliminary Pilot Study // *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(5):460-467. doi:10.1097/PGP.0000000000000440
 31. Castro P.T., Aranda O.L., Matos A.P.P. et al. The human endosalpinx: anatomical three-dimensional study and reconstruction using confocal microtomography // *Pol J Radiol*. 2019;84:e281-e288. Pub-

lished 2019 Jun 17. doi:10.5114/pjr.2019.86824

32. Kon K., Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches // Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches; 2016. p. 1-413.
33. Cevallos Y., Tello-Oquendo L., Inca D., Palacios C., Rentería L. Genetic expression in biological systems: A digital communication perspective // Open Bioinformatics J. 2019;12(1):45-49.

**Lytvynenko M.V.¹, Syvyi S.M.¹, Vasylyev V.V.¹, Koshelnyk O.L.¹, Kachailo I.A.²,
Bondarenko A.V.³, Pliten O.M.⁴**

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE FALLOPIAN TUBE IN HIV-INFECTED

¹Department of Normal and Pathological Clinical Anatomy, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; ²Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatric Gynecology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ³Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ⁴Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Summary. This work is devoted to tissue transformation of the fallopian tube in the presence of HIV infection and was performed on sectional material of women of reproductive age with macroscopic measurements, histological examination with morphometric analysis, immunohistochemical studies (Hsp70, Hsp90, Bcl-2, BAX, p53).

As a result of the study, it was found that tissue transformation of the fallopian tube is characterized by acceleration of involutive processes with pronounced sclerotic changes, activation of proteins of the chaperone family and activation of apoptotic processes in HIV-infected patients. The size of the organ is decreased. The relative volume of connective tissue in the muscle layer increases from $5.61 \pm 1.01\%$ to $21.33 \pm 2.82\%$, the height of the epithelial layer decreases from $92.01 \pm 4.03 \times 10^{-6}$ m to $67.30 \pm 3.83 \times 10^{-6}$ m.

Thus, it can be stated that in women with HIV infection, tissue prerequisites for neoplastic transformation are formed in the fallopian tube.

Автор для корреспонденции:

Литвиненко Марианна Валерьевна – доцент кафедры нормальной и патологической клинической анатомии Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина

E-mail: lytvynenko_marianna@ukr.net

DOI: 10.34921/amj.2021.4.022

**Lyalina A.Yu., Xmel Ye.S., Bondarenko N.A., Silkina Yu.V.,
Yaroşenko D.S., Xaraponova Ye.B., Kayukova V.D.**

DAXİLİ ORQANLARIN STRUKTURUNA VƏ FUNKSIYALARINA BİSFENOLUN TƏSİRİ

Dnepropetrovsk Dövlət Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrası, Dnepr, Ukrayna

Xülasə. Məqalədə bisfenol A-nın (BphA) daxili orqanların struktur və funksiyalarına təsiri haqqında ədəbiyyat məlumatları şərh edilir, o cümlədən bu kimyəvi amillərin təsirindən törənən sonsuzluq, metabolizm pozumları, kanserogeneza, ağciyər fibrozu və digər patoloji proseslər haqqında məlumat verilir. BPhA kanserogen təsirə və estrogenomimetik xassəyə malik olub, estrogenə həssas olan orqanlara zədələyici təsir göstərir. Məlumdur ki, BPhA antiapoptotik amil olan Bcl-2-nin və proapoptotik amil olan BAX-ın ekspressiyasının sürətini dəyişmək yolu ilə yumurtalıqların follikulyar ehtiyatına təsir göstərmək xassəsinə malikdir. BphA endometriumun stromal hüceyrələrinə requlyator genlərin CpG-saytlarının hipometilləşməsinə inisiyasiya etmək və CcND2 geninin mRNT-sinin ekspressiyasını azaltmaq yolu ilə təsir göstərir. Erkək siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlar BPhA-nın konsentrasiyası ilə testosteron səviyyəsinin azalması arasında korrelyasiya olduğunu aşkara çıxarmışdır. BPhA-nın müxtəlif dozalarının spermaya təsiri spermatozoidlərin Ca^{2+} /CaM/CaMKII-dən və PERK/EIF2a/chop-dan asılı signal yolları ilə mitoxondrilərin membran potensialının dəyişməsi və spermatozoidlərin daxilində sərbəst Ca^{2+} ionlarının konsentrasiyasının artması sayəsində reallaşır. BPhA qalxanabənzər vəzilərin reseptorları ilə birləşmək və in vitro təcrübələrdə tireoid hormonların homeostazını pozmaq yolu ilə adi çəkilən vəzilərin funksiyasına təsir göstərir. Müəyyən edilmişdir ki, BphA prenatal dövrdə olan siçanlarda ağciyərlərin yetişməsinə ləngidir və bunun sayəsində tədricən ağciyər fibrozu törənir, həmçinin I tip alveolositlərin diferensiasiyası və reperaturasiyası pozulur.

Açar sözlər: bisfenol A, ksenobiotiklər, sonsuzluq, dizembriogeneza, onkogeneza, apoptoz

Ключевые слова: бисфенол А, ксенобиотики, бесплодие, дизэмбриогенез, онкогенез, апоптоз

Key words: Bisphenol A, xenobiotics, infertility, dysembriogenesis, oncogenesis, apoptosis

Лялина А. Ю., Хмель Е.С., Бондаренко Н. А., Силкина Ю. В., Ярошенко Д. С., Харапона Е. Б., Каюкова В. Д.

ВЛИЯНИЕ БИСФЕНОЛА А НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Кафедра патологической физиологии Днепропетровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

В данной статье представлен анализ научной литературы, содержащей данные о влиянии бисфенола А (ВРА) на структуру и функцию внутренних органов, включая бесплодие, метаболические расстройства, онкогенез, фиброз легких и другие. ВРА является ксеноэстрогеном и имеет эстрогеномиметические свойства, нарушая, прежде всего, функцию эстроген-зависимых органов. Известно, что ВРА способен влиять на формирование фолликулярного резерва в яичниках путем изменения экспрессии антиапоптотического фактора

Bcl-2 и проапоптотического фактора BAX. ВРА имеет влияние на пролиферативную активность клеток стромы эндометрия путем инициации гипометилирования CpG-сайтов регуляторных генов, а также через снижение экспрессии мРНК CCND2. Установлена положительная корреляция между концентрацией ВРА и снижением уровня тестостерона у самцов крыс. Влияние различных доз ВРА на качество спермы реализуется через активацию апоптоза сперматозоидов по Ca^{2+} /CaM/CaMKII-зависимому, PERK/EIF2a/chop-зависимому сигнальным путям, через влияние на мембранный потенциал митохондрий, а также путем повышения внутриклеточной концентрации свободного Ca^{2+} в сперматозоидах. ВРА может взаимодействовать со щитовидной железой, связываясь с ее рецепторами и нарушая гомеостаз тиреоидных гормонов in vitro. Установлено, что ВРА замедляет созревание легких у мышей в пренатальном периоде, приводя к постепенному развитию фиброза, а также нарушению процессов дифференцировки и репарации альвеолоцитов I типа.

Бисфенол А (Bisphenol A, ВРА), принадлежащее к группе производных дифенилметана, широко используется в производстве пластмасс, предназначенных для прямого контакта с пищевыми продуктами, в производстве игрушек, в изготовлении стоматологических, ортопедических и многих других изделий. В результате массового производства пластика, большое количество ВРА попадает в окружающую среду, приводя к загрязнению почвы и грунтовых вод, попадая в конечном итоге в питьевую воду.

По данным Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA) ВРА является ксеноэстрогеном и имеет эстрогеномиметические свойства, нарушая, прежде всего, функцию эстроген-зависимых органов. Было установлено, что благодаря своей фенольной структуре бисфенол А может взаимодействовать со многими рецепторами гормонов, такими как рецепторы эстрогенов (ER), андрогенов, рецепторы тиреоидных гормонов. Наиболее выразительные его эффекты связаны с взаимодействием с ER- α и ER- β , действуя как агонист или антагонист в зависимости от типа эстрогенового рецептора.

Таким образом, ВРА играет значительную роль в патогенезе ряда расстройств, включая бесплодие, преждевременное половое созревание и некоторые метаболические расстройства, в том числе синдром поликистозных яичников. Учитывая его распространенность и, возможно, кумулятивный эффект, механизмы влияния ВРА на структуру и функционирование внутренних органов требуют особого изучения,

что без сомнения выводит это научное направление в разряд своевременных и актуальных.

Целью изучения данных, представленных в литературных источниках, была оценка хронического влияния ВРА на структуру и функционирование органов репродуктивной системы, щитовидной железы, а также печени и легких.

Влияние ВРА на развитие и функционирование репродуктивной системы. Одним из наиболее чувствительных процессов развития женской репродуктивной системы является фолликулогенез. Одним из его этапов является апоптоз ооцитов-1 в первичных скоплениях (гнездах), обеспечиваемый действием эстрогенов через ER- β и регулируемый факторами Bcl-2, p53, BAX, Bcl-XL, каспазой 2 [1, 2]. ВРА способен увеличивать экспрессию антиапоптотического фактора Bcl-2 и снижать экспрессию проапоптотического фактора BAX [3], что может прямо влиять на формирование фолликулярного резерва.

Существуют другие критические периоды развития репродуктивной системы, нарушение течения которых может быть связано с влиянием ВРА. Речь идет о компонентах комплекса Cdk1 и циклина В, амфирегулине, белках блестящей зоны (ZP1, ZP2, ZP3), ядерном белке Ki-67. Cdk1 и циклин В формируют комплекс MPF (Maturation-Promoting Factor), способствующий созреванию ооцитов. MPF присутствует в незрелых ооцитах в неактивной фосфорилированной форме. Дефосфорилирование MPF (его активация) достигает своего пика в ооцитах-1 на стадии метафазы, снижаясь во время перехода

от анафазы к телофазе и снова возрастая после завершения первого мейотического деления [4]. MPF полностью разлагается в ооците-2 после оплодотворения [5, 6]. Степень влияния ВРА на уровень MPF в разные периоды оогенеза предстоит выяснить.

Эпидермальный фактор роста – амфирегулин – является маркером функциональной активности фолликулярного эпителия [7]. Активация рецепторов к амфирегулину необходима для реализации мейоза ооцитов [8] и размножения клеток теки. Установлено, что у животных с низким или нулевым уровнем амфирегулина нарушена реализация мейоза [9]. Экспериментальные исследования подтверждают, что высокая экспрессия амфирегулина в ооцитах во время мейоза II коррелирует со скоростью созревания ооцитов [10] и связана с частотой наступления беременности [11].

Изучение динамики экспрессии ZP1, ZP2, ZP3 продемонстрировало ее повышение во время фолликулогенеза [12]. Структурированная блестящая зона, вероятно, отражает «нормальность» ооцита и его полное созревание до метафазы II [13]. Следует сказать, что влияние ВРА на динамику концентрации амфирегулина и экспрессию ZP1, ZP2, ZP3 также практически не изучено, что открывает возможности для исследований в этом направлении.

Влияние ВРА на эндометрий. Активная форма ВРА проявляет свою эндокринную активность, имитируя не только эстрогены, но и другие гормоны, включая андрогены, такие как тестостерон и дигидротестостерон, и гормоны щитовидной железы.

ВРА способен вызывать гипометилирование CpG-сайтов, присутствующих в регуляторных областях многих генов эндометриальных стромальных клеток [14], что может быть причиной долгосрочных изменений экспрессии гена. В нормальном эндометрии ER- β слабо экспрессируется в эпителиальных и стромальных клетках, однако его ВРА-зависимая эпигенетическая модификация по механизму, описанному выше, приводит к высокой экспрессии ER- β как в эпителии, так и в стро-

ме что в свою очередь индуцирует повышение уровня IL-1 β , усиление адгезии и стимуляцию пролиферации в эндометриальных тканях [15].

Связываясь с рецептором GPER, ВРА может усиливать инвазию стромальных клеток эндометрия по сигнальному пути PI3K/АКТ/mTOR [16], стимулируя развитие эндометриоза. Также есть данные о стимуляции васкулогенеза в эндометрии под воздействием ВРА путем усиления экспрессии VEGFD, а также ангиогенеза через стимулирование синтеза VEGFB и VEGFC, нарушая цикличность функционирования эндометрия, а также процессы децидуализации и имплантации [17]. ВРА способен влиять на пролиферативную способность клеток стромы эндометрия, снижая экспрессию мРНК CCND2 (кодирует Cyclin D2); без достаточного количества Cyclin D2 клетка входит в состояние покоя, не пролиферируя. В то же время существуют данные, описывающие повышение пролиферативного потенциала клеток эндометрия, что связано со снижением экспрессии miR-149 с целью инициирования неконтролируемой пролиферации, а также инициации миграционных и инвазивных процессов, связанных с онкотрансформированными клетками.

Влияние ВРА на сперматогенез. Исследования влияния ВРА на мужскую репродуктивную систему выявили нелинейный характер его воздействия, выражающийся в нарушении сперматогенеза в фертильном возрасте после пренатального и раннего постнатального его воздействия [18] с положительной корреляцией между концентрацией ВРА и уровнем тестостерона из-за снижения количества клеток Лейдига [19].

Хроническое влияние низких доз ВРА выражается в снижении качества спермы из-за активации процессов апоптоза сперматозоидов вследствие окислительного стресса, а также из-за изменений структуры стенки семенных канальцев. Кроме того, воздействие ВРА может индуцировать накопление хромосомных аномалий на поздней стадии мейоза [20], а также приводить к эпигенетическим изменениям путем ускорения метилирования гена Igf2

[21]. Так, в исследованиях с использованием мышиных сперматоцитов GC-2 применение низких доз ВРА (20 μ M) индуцировало апоптоз предшественников сперматозоидов через сигнальные пути $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}/\text{CaMKII}$ и $\text{PERK}/\text{EIF2a}/\text{chop}$ [22]. Воздействие ВРА в очень высокой концентрации (300 μ M) может снижать мембранный потенциал митохондрий сперматозоидов и также индуцировать апоптоз и влиять на степень окисления биомаркера окислительного повреждения ДНК (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine). В случае кратковременного воздействия ВРА в чрезвычайно высокой дозе (1 mM) он способен увеличить линейную скорость и внутриклеточную концентрацию свободного Ca^{2+} в сперматозоидах [23].

Влияние ВРА на простатическую железу. ВРА может оказывать значительное влияние на клетки простаты. Выявлено парадоксальное влияние ВРА на жизненный цикл клеток, несущих AR-рецепторы: высокие концентрации ВРА подавляют рост клеток, экспрессирующих AR, тогда как низкие его концентрации стимулируют пролиферацию. Кроме того, ВРА меняет характер дифференцировки стромальных клеток протоков простаты за счет снижения экспрессии AR и фосфатазы простатической кислоты [24]. Известно также, что он потенцирует экспрессию цитокератина 10 в эпителии предстательной железы, а в низких дозах увеличивает частоту интраэпителиальной неоплазии простаты [25].

При анализе литературы в аспекте влияния ВРА на мужскую репродуктивную систему в целом выявлено много противоречивых данных, что требует тщательного дальнейшего изучения изменений структуры и функции семенников, придатков и простатической железы в условиях короткого и длительного действия разных концентраций ВРА.

Влияние ВРА на щитовидную железу. Бисфенол А может взаимодействовать с щитовидной железой различными путями, связываясь с рецептором щитовидной железы (TR) и влияя на гомеостаз гормонов щитовидной железы *in vitro* [26]. Предполагается, что ВРА может влиять на гормоны щитовидной железы на уровне тран-

скрипции, а также путем ингибирования активности рекомбинантной тиреоидпероксидазы [27], блокирования рецепторов трийодтиронина с ингибированием T_3 ответа и связывания транспортного белка транстиретиона [28].

По данным литературы, связь между уровнем ВРА в жидкостях организма и наличием узлов и опухолевых трансформаций становится все более очевидной. Так, в нескольких исследованиях упоминается о высокой концентрации ВРА в моче у пациентов с узлами или опухолью щитовидной железы в сравнении с контролем [29]. Кроме того, несколько исследований [30, 31] продемонстрировали взаимосвязь между высокой концентрацией ВРА в организме пациентов с узловым зобом и папиллярной карциномой щитовидной железы.

Морфологические изменения в щитовидной железе, вызванные действием ВРА, характеризуются вакуолизацией коллоида, появлением микрофолликулов, расширением сосудистого русла, гиперплазией тироцитов, усилением коллагенообразования в межфолликулярных стромальных участках, усилением апоптоза тироцитов по митохондриальному сигнальному пути со снижением экспрессии Bcl2 [32].

Влияние ВРА на печень. Рядом исследований, касающихся изучения механизмов влияния ВРА на структуру и функционирование печени, было доказано, что он индуцирует в гепатоцитах окислительный стресс, воспалительную реакцию, апоптоз и дисфункцию митохондрий [33].

Исследование структуры и функциональных систем печени крыс, которым вводился ВРА в высокой дозе, указало на то, что он существенно повышал уровень малонового диальдегида, снижая параллельно активность каталазы, общей глутатион-S-трансферазы, общей глутатионпероксидазы и общей супероксиддисмутазы [34]. На микроскопическом уровне наблюдалось расширение синусоидных капилляров долек, воспалительная лейкоцитарная инфильтрация, застойные явления и зоны некроза.

Дополнительным аргументом в пользу наличия эффектов действия ВРА на струк-

турно-функциональные характеристики печени стали результаты изучения его влияния на метаболизм жирных кислот и глюкозы, а также протеосинтеза в гепатоцитах. Было зафиксировано увеличение уровня гамма-глобулина, снижение уровня щелочной фосфатазы, аспартатамино-трансферазы и сывороточного белка β_2 , что вызывало потерю веса у экспериментальных животных, которым вводили ВРА [35]. Описанные нарушения метаболических процессов связаны прежде всего с окислительным стрессом, усилением процессов перекисного окисления мембран клеток и мембран митохондрий. Следует, однако, заметить противоречивость данных литературы относительно дозировок и длительности влияния ВРА, вызывающих описанные выше патологические нарушения, что свидетельствует о необходимости продолжать исследования в этом направлении.

Влияние ВРА на легкие. Анализ данных литературы позволил сформировать четкое представление о наличии связи между уровнем ВРА в крови и нарушением процессов физиологической репарации в тканях легких. Так по результатам исследования с введением овальбумина и Бисфенола А мышам в низких дозах было выявлено повышение экспрессии генов, ассоциированных с аутофагией [36]. С другой стороны, воздействие ВРА играет роль в нарушении репаративных процессов, но влияет на уже имеющиеся патологические процессы, развивающиеся в легком. Так, после четырехкратного введения высокой дозы ВРА с недельными интервалами у мышей было зафиксировано усугубление тяжести эозинофилии лёгких [37]. Такие изменения происходили за счёт стимулирования иммунного ответа, активации макрофагов и выброса провоспалительных цитокинов, высвобождаемых из клетки.

Показано, что средние дозы ВРА замедляют созревание легких у мышей в пренатальном периоде, что характеризуется уменьшением площади альвеол на 15% по сравнению с контролем, а также утолщением межальвеолярных перегородок [38]. Кроме того, имеет место нарушение про-

цесса дифференцировки альвеолоцитов I типа, уменьшением экспрессии аквапорина 5, который входит в состав эпителиоцитов лёгких [39], приводя к постепенному развитию фиброза легких, о чем свидетельствуют данные об изменениях экспрессии связанных с фиброзом генов в виде усиления экспрессии FSTL1 и снижения экспрессии дезинтегрин [40]. Морфологические изменения коррелируют с изменением динамики биохимических показателей: выраженная реакция воспаления и окислительного стресса при продолжительном воздействии ВРА сопровождалась повышением уровня малонового диальдегида, снижением концентрации супероксиддисмутазы и усилением экспрессии интерлейкина-18 в ткани легких [40].

Выводы

1. Экспозиция ВРА нарушает процесс фолликулогенеза в яичниках экспериментальных животных в связи с его влиянием на апоптоз ооцитов-1 и активность процесса разрушения зародышевых половых клеток в зародышевых гнездах;

2. Воздействие ВРА на слизистую матки может стимулировать развитие эндометриоза, изменять нормальный васкулогенез в эндометрии, снижать потенциал децидуализации и процесс имплантации эмбриона;

3. Негативное влияние ВРА на мужскую репродуктивную систему выражается в усилении апоптоза сперматозоидов, индукции изменений их генома через увеличение геномных мутаций и нарушение эпигенетических механизмов, нарушении эндокринной функции семенников и простаты с риском онкотрансформации клеток последней;

4. Бисфенол А может индуцировать гиперпролиферацию клеток щитовидной железы, формируя условия для онкотрансформации и вызывая дисбаланс синтеза тиреоидных гормонов;

6. Действие ВРА проявляется функциональными и структурными изменениями печени, вызывая воспалительную реакцию, окислительный стресс, апоптоз и дисфункцию митохондрий гепатоцитов;

7. При воздействии Бисфенола А на лёгкие, нарушаются процессы дифферен-

цировки и репарации альвеолоцитов I типа, активируются провоспалительные про-

цессы в лёгочной ткани с индуцированием фиброза лёгких.

References

1. Peretz J., Craig Z. R., Flaws J. A. Bisphenol A inhibits follicle growth and induces atresia in cultured mouse antral follicles independently of the genomic estrogenic pathway // *Biology of reproduction*, 2012, vol. 87(3), 63 p.
2. Pivonello C., Muscogiuri G., Nardone A. et al. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility // *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2020, vol. 18(1), 22 p.
3. Wang W., Hafner K.S., Flaws J.A. In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, vol. 276(2), pp. 57-164.
4. Smith G.D. Control of oocyte nuclear and cytoplasmic maturation. In: Wolf D.P., Zelinski-Wooten M., editors. *Assisted Fertilization and Nuclear Transfer in Mammals* // Totowa: Humana Press, 2001, pp. 53-65.
5. Nebreda A.R., Ferby I. Regulation of the meiotic cell cycle in oocytes // *Curr Opin Cell Biol*, 2000 vol. 12, pp. 666-75.
6. Tunquist B.J., Maller J.L. Under arrest: Cytostatic factor (CSF)-mediated metaphase arrest in vertebrate eggs // *Genes Dev*, 2003, vol. 17, pp. 683-710.
7. Sen A., Caiazza F. Oocyte Maturation: A story of arrest and release // *Frontiers in bioscience*, 2013, vol. 5, pp. 451-477.
8. Reizel Y., Elbaz J., Dekel N. Sustained activity of the EGF receptor is an absolute requisite for LH-induced oocyte maturation and cumulus expansion // *Mol Endocrinol*, 2010, vol. 24(2), pp. 402-411.
9. Hsieh M., Lee D., Panigone S., et al. Luteinizing hormone-dependent activation of the epidermal growth factor network is essential for ovulation // *Mol Cell Biol*, 2007, vol. 27(5), pp. 1914-1924.
10. Zamah A.M., Hsieh M., Chen J., et al. Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin // *Hum Reprod*, 2010, vol. 25(10), pp. 2569-2578.
11. Huang Y., Zhao Y., Yu Y., et al. Altered amphiregulin expression induced by diverse luteinizing hormone receptor reactivity in granulosa cells affects IVF outcomes // *Reprod Biomed Online*, 2015, vol. 30(6), pp. 593-601.
12. Gook D.A., Edgar D.H., Borg J., Martic M. Detection of zona pellucida proteins during human folliculogenesis // *Hum Reprod*, 2008, vol. 23(2), pp. 394-402. doi:10.1093/humrep/dem373.
13. Petersen C.G., Vagnini L.D., Mauri A.L., et al. Evaluation of zona pellucida birefringence intensity during in vitro maturation of oocytes from stimulated cycles // *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, vol. 9, 53 p. doi:10.1186/1477-7827-9-53.
14. Wang K, Zhao Z, Ji W. Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner // *Biomed Pharmacother*, 2019, vol. 9, pp. 6-15.
15. Uzunhisarcikli M., Aslanturk A. Hepatoprotective effects of curcumin and taurine against bisphenol A-induced liver injury in rats // *Environ Sci Pollut Res*, 2019, vol. 26, pp. 37242-37253.
16. Hijazi, A., Guan, H., Cernea, M., Yang, K. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetal lung development // *FASEB J*, 2015, vol. 29, pp. 4968-4977.
17. Korean Statistical Information Service, Survey for Chemical Emissions in Korea (1999-2016). 2018. <http://kosis.kr/statisticsList/statisticsListIndex.do?menuId=M%5f01%5f01&vwcd=MT%5fZTITLE&parmTabId=M%5f01%5f01&parentId=Q.1;E.2;106%5f012.3;#SelectStatsBoxDiv>.
18. Lang I.A., Galloway T.S., Scarlett A., Henley W.E., Depledge M., Wallace R.B., Melzer D. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults // *JAMA*, 2008, vol. 300, pp. 1303-1310. doi: 10.1001/jama.300.11.1303.
19. Hassa P.O., Hottiger M.O. The diverse biological roles of mammalian PARPS, a small but powerful family of poly-ADP-ribose polymerases // *Front. Biosci.* 2008, vol. 13, pp. 3046-3082. doi: 10.2741/2909.
20. Moon M.K., Kim M.J., Jung I.K., Koo Y.D., Ann H.Y., Lee K.J., Kim S.H., Yoon Y.C., Cho B.J., Park K.S. Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. // *Korean Med. Sci*, 2012, vol. 27, pp. 644-652. doi: 10.3346/jkms.2012.27.6.644. 22690096
21. Contreras-Zentella M.L., Hernández-Muñoz R. Is Liver Enzyme Release Really Associated with Cell Necrosis Induced by Oxidant Stress? // *Oxid. Med. Cell Longev*, 2016 vol. 12, 149 p.

doi:10.1155/2016/3529149. 26798419

22. Tulbah S., Alabdulkarim H., Alanazi M., Parine N.R., Shaik J., Pathan A.A., Al-Amri A., Khan W., Warsy A. Polymorphisms in RAD51 and their relation with breast cancer in Saudi females // *Onco Targets Ther*, 2016, vol. 9 pp. 269-277
23. Barnes D. E. DNA damage: Air-breaks? // *Curr. Biol*, 2002, vol. 12, pp. 262-264. doi:10.1016/S0960-9822(02)00788-1
24. Xu L., Tang H., Chen D.W., El-Naggar A.K., Wei P., Sturgis E.M. Genome-wide association study identifies common genetic variants associated with salivary gland carcinoma and its subtypes // *Cancer*, 2015, vol. 121, pp. 2367-2374. doi: 10.1002/cnccr.29381.
25. Zhu G., Su H., Lu L., Guo H., Chen Z., Sun Z., Song R., Wang X., Li H., Wang Z. Association of nineteen polymorphisms from seven DNA repair genes and the risk for bladder cancer in Gansu province of China // *Oncotarget*, 2016, vol. 7, pp. 31372-31383. doi:10.18632.
26. Kim J.H., Lee M.R., Hong Y.C. Modification of the association of bisphenol A with abnormal liver function by polymorphisms of oxidative stress-related genes // *Environ. Res*, 2016, vol. 147, pp. 324-330. doi:10.1016/j.envres.2016.02.026.
27. Kim J.H., Choi Y.H., Bae S., Park H.Y., Hong Y.C. eNOS gene polymorphisms modify the association of PM(10) with oxidative stress // *Toxicol. Lett*, 2012, vol. 214 pp. 263-267. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.09.006.
28. Ikeda Y., Kiyotani K., Yew P.Y., Kato T., Tamura K., Yap K.L., Nielsen S.M., Mester J.L., Eng C., Nakamura Y. Germline PARP4 mutations in patients with primary thyroid and breast cancers // *Endocr. Relat. Cancer*, 2016, vol. 23, pp. 171-179. doi:10.1530/ERC-15-0359.
29. Uzunhisarcikli, M., Aslanturk, A. Hepatoprotective effects of curcumin and taurine against bisphenol A-induced liver injury in rats // *Environmental science and pollution research international*, 2019, vol. 26, pp. 37242–37253.
30. Wang, S., Yang, Y., Luo, D., Wu, D., Liu, H., Li, M., Sun, Q., Jia, L.. Lung inflammation induced by exposure to Bisphenol-A is associated with mTOR-mediated autophagy in adolescent mice // *Chemosphere*, 2020 vol. 248, pp. 12-60.
31. He, M., Ichinose, T., Yoshida, S., Takano, H., Nishikawa, M., Shibamoto, T., Sun, G. Exposure to bisphenol A enhanced lung eosinophilia in adult male mice // *Allergy, asthma, and clinical immunology: official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, vol. 12, 16. p.
32. Benchaib M. Braun V., Lomage J. et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique // *Human Reproduction*, 2003, vol.18, vol. 5, pp. 1023-1028.
33. Liu C., Duan W.X., Zhang L., Xu S.C., Li R.Y., Chen C.H., He M.D., Lu Y.H., Wu H.J., Yu Z.P., Zhou Z., Bisphenol A exposure at an environmentally relevant dose induces meiotic abnormalities in adult male rats // *Cell Tissue Res*, 2014, vol. 355(1), pp. 223-232.
34. Yin L., Dai Y., Cui Z., Jiang X., Liu W., Han F., Lin A., Cao J., Liu J. The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2alpha/chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity // *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, vol. 314, pp. 98-108.
35. Qian W.Y., Wang Y.X., Zhu J.Y., Mao C.F., Wang Q., Huan F., Cheng J., Liu Y.Q., Wang J., Xiao H. The toxic effects of Bisphenol A on the mouse spermatocyte GC-2 cell line: the role of the Ca²⁺-calmodulin-Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase. II axis // *Appl Toxicol*, 2015, vol. 35(11), pp. 1271-1277. doi: 10.1002/jat.3188.
36. Barbonetti A., Castellini C., Di Giammarco N., Santilli G., Francavilla S., Francavilla F., In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic mitochondrial dysfunction // *Reprod Toxicol*, 2016, vol. 66, pp. 61-67.
37. Kotwicka M., Skibinska I., Piworun N., Jendraszak M., Chmielewska M., Jedrzejczak P. Bisphenol A modifies human spermatozoa motility in vitro // *Journal of Medical Science*, 2016, vol. 85(1), pp. 39-45.
38. Ge L.C., Chen Z.J., Liu H., Zhang K.S., Su Q., Ma X.Y., Huang H.B., Zhao Z.D., Wang Y.Y., Giesy J.P., Du J., Wang H.S. Signaling related with biphasic effects of bisphenol A (BPA) on Sertoli cell proliferation: A comparative proteomic analysis // *Bba-Gen. Subjects*, 2014, vol. 9, pp. 2663-2673.
39. Hijazi, A., Guan, H., Cernea, M., Yang, K. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetallung development // *FASEB J*. 2015, vol. 29, pp. 4968–4977.
40. Qian W.Y., Zhu J.Y., Mao C.F., Liu J.L., Wang Y.X., Wang Q., Liu Y.Q., Gao R., Xiao H., Wang J. Involvement of CaM-CaMKII-ERK in bisphenol A-induced Sertoli cell apoptosis // *Toxicology*, 2014, vol. 3, pp. 27-34.

**Lialina A.Yu., Khmel O.S., Bondarenko M.O., Silkina Yu.V.,
Yaroshenko D.S., Kharaponova O.B., Kayukova V.D.**

**THE EFFECT OF BISPHENOL A ON THE STRUCTURE
AND FUNCTION OF INTERNAL ORGANS**

Department of Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Summary. This article represents a scientific literature analysis bisphenol A (BPA) influence data on the structure and function of internal organs, including infertility, metabolic disorders, oncogenesis, pulmonary fibrosis, and others. BPA is a xenoestrogen and has estrogen-mimetic properties disrupting the function of estrogen-dependent organs primarily. It is known, that BPA is able to influence the ovarian follicular reserve formation by changing anti-apoptotic factor Bcl-2 and pro-apoptotic factor BAX expression. Moreover, BPA has an effect on the endometrial stromal cell's proliferative activity by initiating hypomethylation of genes CpG sites, as well as by reducing the CCND2 mRNA expression. It should be noted a positive correlation between the BPA concentration and decrease of the testosterone level in rat males was established. The BPA dose-dependent effect on sperm quality is realized through the sperm apoptosis activation by Ca^{2+} /CaM/CaMKII-dependent and PERK/eIF2 α /chop-dependent signaling pathways, besides through the impact on the mitochondria membrane potential, and increasing the free Ca^{2+} intracellular concentration in sperm. BPA can influence on the thyroid gland by binding to its receptors and affecting the thyroid hormone homeostasis in vitro. It is determined, that BPA slows down the lung maturation during the prenatal period in mice; it leads to gradual fibrosis development, as well as the alveolocytes type I differentiation and repair processes disruption.

Автор для корреспонденции:

Хмель Елена Станиславовна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры патологической физиологии Днепропетровского государственного медицинского университета, Днепр, Украина

E-mail: heless1990@gmail.com

ORCID: 0000-0002-1081-7474

DOI: 10.34921/amj.2021.4.023

Volos L.İ.

YUMURTALIQLARIN PROLİFERASIYAEDİCİ MUSİNOZ SİSTOADENOMASI: “MORFOLOJİ” STRUKTURUNUN XÜSUSİYYƏTLƏRİ VƏ PROQNOZU

*Danil Qalitski adına Lvov Milli Tibb Universitetinin Patoloji anatomiya
və məhkəmə təbabəti kafedrası, Lvov, Ukrayna*

Xülasə. Məqalədə yumurtalıqların çətin diaqnostika edilən papilyar musinoz sistoadenoması haqqında məlumat verilmişdir. Tədqiqat işi bu patomorfoloji prosesin histoloji xüsusiyyətlərini öyrənmək məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqata yumurtalıqın proliferasiyaedici papilyar musinoz sistoadenoması (əsas qrup) və sadə musinoz papilyar adenomalı 15 qadının (müqayisə qrupu) operasiya materialları daxil edilmişdir. Preparatlar hematoksilin-eozin boyası və alsian abısı ilə boyadılaraq morфометрик tədqiqat aparılmışdır.

Tədqiqat göstərmişdir ki, proliferasiyaedici papilyar musinoz sistoadenoma üçün xarakter patomorfoloji əlamətlər bunlardan ibarətdir: neyroendokrin hüceyrələr və ya Panet hüceyrələri ilə birgə qədəhəbənzər hüceyrələrin olması, periglándulyar stromal kondensasiya və lüteinləşmə – müşahidələrin 63,15%-də, cinsiyyət cəyəsi tipli diferensiasiya – 21,05%-də, nekrozlaşma – 18,42%-də, psevdoksantoma hüceyrələri – 60,52%-də, nəhəng hüceyrəli reaksiya – 23,68%-də. Proliferasiya edən toxumaların nisbi həcmi 26,31% olmuşdur.

Açar sözlər: uşaqlığın musinoz sistoadenoması, proliferasiya, hüddudi vəziyyət

Ключевые слова: муцинозная цистаденома яичников, пролиферация, гистология, пограничное состояние

Key words: mucinous ovarian cystadenoma, proliferation, histology, borderline state

Волос Л.И.

ПРОЛИФЕРИРУЮЩАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ МУЦИНОЗНАЯ ЦИСТАДЕНОМА ЯИЧНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И ПРОГНОЗ

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина

В статье представлены данные о пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденоме яичника, диагностика которой вызывает патологоанатомические трудности. Выявление особенностей ее гистологического строения и послужило целью данной работы.

Проведено гистологическое исследование 38 наблюдений пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденомы яичников в сопоставлении с простой папиллярной муцинозной цистаденомой, что явилось группой сравнения (15 случаев). Операционный материал окрашивали гематоксилином и эозином, альциановым синим; проводили морфометрическое исследование.

Исследование показало, что для пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденомы характерно наличие бокаловидных клеток с нейроэндокринными клетками или клетками Панета, перигландулярная стромальная конденсация и лютеинизация в 63,15% случаев, дифференциация по типу полового инура – 21,05%, наличие некроза – 18,42%, клеток псевдосантомы – 60,52%, гигантоклеточная реакция – 23,68%. Удельный объем пролиферирующей ткани составлял 26,31%.

Муцинозные опухоли яичников представляют собой спектр неопластических заболеваний, которые возникают из трансформированных клеток целомического эпителия, которые выглядят как клетки эндоцервикального эпителия (эндоцервикальный или мюллеров тип) или как эпителий кишечника (кишечного типа). Муцинозные опухоли яичников включают доброкачественную муцинозную цистаденому, псевдомиксому брюшины, муцинозные опухоли с низким потенциалом злокачественности (пограничные) и инвазивную муцинозную карциному яичников [1]. Эти опухоли тесно связаны друг с другом и отличаются от других гистологических подтипов эпителиальных новообразований яичников с клинической, гистологической и молекулярной точек зрения. Это значит, что присутствует континуум от доброкачественного до пограничного и злокачественного состояния, и этим отличается от других типов эпителиального рака яичников. Мутационные профили также различны, поскольку мутации KRAS распространены, но мутации p53 и BRCA встречаются нечасто. Эти характеристики приводят к определенному биологическому поведению и определяют как клиническое ведение, так и исследовательские усилия у пациентов с муцинозными опухолями яичников.

Среди доброкачественных новообразований яичников муцинозные цистаденомы составляют примерно 10-15% всех случаев [2]. Пограничные опухоли или опухоли с низким злокачественным потенциалом могут быть более распространенными, чем инвазивные первичные муцинозные карциномы яичников, и составляют до 67% муцинозных новообразований, которые не считаются строго доброкачественными. Патоморфологические критерии имеют решающее значение для постановки правильного диагноза, а системы классификации являются предметом дискуссий [3]. Важной составляющей опухолей яичников является изменение гормонального фона, что может иметь отображение во всем организме [4, 5].

Муцинозные цистаденомы обычно представляют собой большие многоком-

понентные кистозные образования со слизистой жидкостью [6]. Эти опухоли чаще всего возникают у женщин в возрасте от 20 до 40 лет, но зарегистрированы случаи их возникновения у девочек-подростков и даже у девочек в предменархальном периоде, а также у пациентов в постменопаузе [7]. Средний размер при поступлении составляет 18 см, и муцинозные опухоли могут становиться чрезвычайно большими и заполнять всю брюшно-тазовую полость, иногда проявляясь обструкцией мочеочника или синдромом брюшной полости [8]. Большой размер сам по себе иногда может указывать на гистологию муцина.

Большинство муцинозных опухолей являются односторонними, особенно если они происходят преимущественно из яичников. Большая ретроспективная серия и анализ базы данных SEER показали, что 79% муцинозных опухолей являются односторонними [9]. В анализе базы данных SEER 21,3% женщин с первичными муцинозными опухолями имели двустороннее поражение (355 из 1665 женщин), что значительно меньше, чем при серозном раке яичников, при котором 57,5% женщин имели двустороннее поражение (4289 из 7453 женщин). Точно так же пограничные муцинозные опухоли яичников были менее вероятными двусторонними (7%), чем их серозные пограничные опухоли (29,8%) [9].

Визуализирующая оценка чаще всего включает УЗИ и / или МРТ исследование. Результаты визуализации параллельны главным патологическим признакам и включают большую одностороннюю кистозную массу с множеством ячеек. Полости кисты различаются по экзогенности, затуханию и интенсивности сигнала в зависимости от содержания муцина [10].

Клинические проявления неспецифичны, но большинство муцинозных новообразований яичников проявляются в виде больших односторонних новообразований в тазу. Клиническими симптомами являются вздутие в брюшной полости с/без пальпируемыми массами, абдоминальная или тазовая боль, другие симптомы, связанные с абдоминальными или тазовыми массами, редко эстрогенные или андроген-

ные манифестации вторичные к стромальной лютеинизации [11]. По данным проведенных исследований лабораторно возможен повышенный уровень СА-125 [12].

Учитывая доброкачественные патологические признаки муцинозной цистаденомы, прогноз заболевания, как правило, благоприятный, хотя возможны рецидивы после цистэктомии. Описаны лишь редкие случаи злокачественной трансформации, но текущая рабочая гипотеза происхождения муцинозной карциномы яичников – это многоступенчатая трансформация из пограничной пролиферирующей муцинозной опухоли [13]. В связи с вышеизложенным нами была поставлена цель данного исследования – выявить особенности гистологического строения пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденомы яичников для дальнейшего прогноза течения заболевания.

Материал и методы исследования. Материалом для настоящего морфологического исследования послужили 38 случаев пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденомы яичников. Группой сравнения послужило 15 случайно отобранных случаев простой муцинозной цистаденомы. Для фиксации материала использовали раствор 10% нейтрального забуференного формалина с последующей стандартной проводкой и заключением в парафин. Гистологические срезы толщиной 5×10^{-6} м, полученные с парафиновых блоков на ротационном микротоме Leica RM2235, окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для выявления слизи применяли окраску альциановым синим с pH 2,5. Морфологическое исследование операционного материала выполняли с применением светоптического микроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH) с дальнейшим морфометрическим исследованием [14, 15]. Обращалось внимание на наличие бокаловидных клеток с нейроэндокринными клетками или клетками Панета или без них, перигландулярную стромальную конденсацию и лютеинизацию, дифференциацию по типу полового шнура, наличие некроза, клеток псевдоксантомы, псевдомиксомы яичников, гигантоклеточной реакции, относительный объем пролиферативной области.

Статистическая обработка выполнена с использованием методов вариационной статистики. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Shapiro-Wilk's

test который показал, что выборки близки к нормальному распределению. Корреляционный анализ осуществлялся с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Статистическая разница между исследуемыми показателями считалась достоверной при $p < 0,05$.

Исследование принято комиссией по вопросам этики научных исследований Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого и проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 гг.), Приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования. При макроскопическом исследовании новообразований яичников имели строение многокамерной кисты, полости которых заполнены серозным и муцинозным содержимым. Внутренняя поверхность кистозных полостей выстлана высоким цилиндрическим эпителием, который формирует множество сосочков, папиллярных складок и криптотоподобных выпячиваний (Рис. 1). В некоторых наблюдениях диагностировался простой нестратифицированный муцинозный эпителий, напоминающий мюллеровский, кишечный или желудочный фовеолярный эпителий с различным количеством муцинозной цитоплазмы (Рис. 2). Диагностировались бокаловидные клетки с нейроэндокринными клетками или клетками Панета, а в нескольких случаях имела место псевдомиксома яичника и гигантоклеточная реакция.

В стенке кистозных полостей отмечались очаги повышенной пролиферативной активности эпителиальных клеток как солидных, так и железистых (аденоматоидных) структур. Клеточный и ядерный атипизм выражен умеренно. На отдельных участках повышенной пролиферации выявлялись скопления апоптотических телец. Митозы практически отсутствовали, а в нескольких наблюдениях имела место минимальная митотическая активность. В очагах пролиферации эпителиоцитов наблюдалось обособление мелких групп клеток без признаков дистрофии, функци-

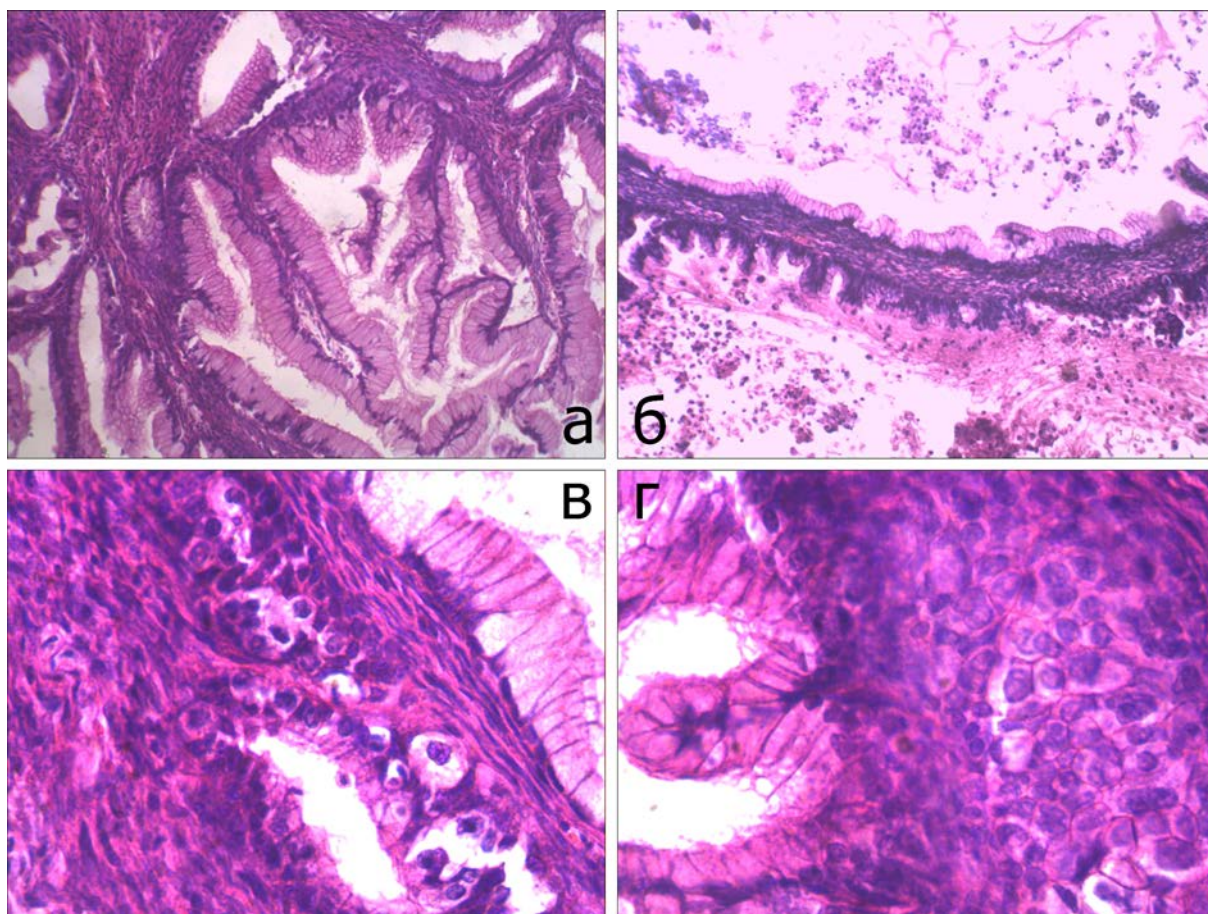


Рис. 1. Проллиферирующая папиллярна цистаденома яичника. Внутренняя поверхность кистозных полостей выстлана высоким цилиндрическим эпителием, который формирует множество сосочков, папиллярных складок и криптоподобных выпячиваний. Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 200$; б) $\times 100$; в-г) $\times 400$.

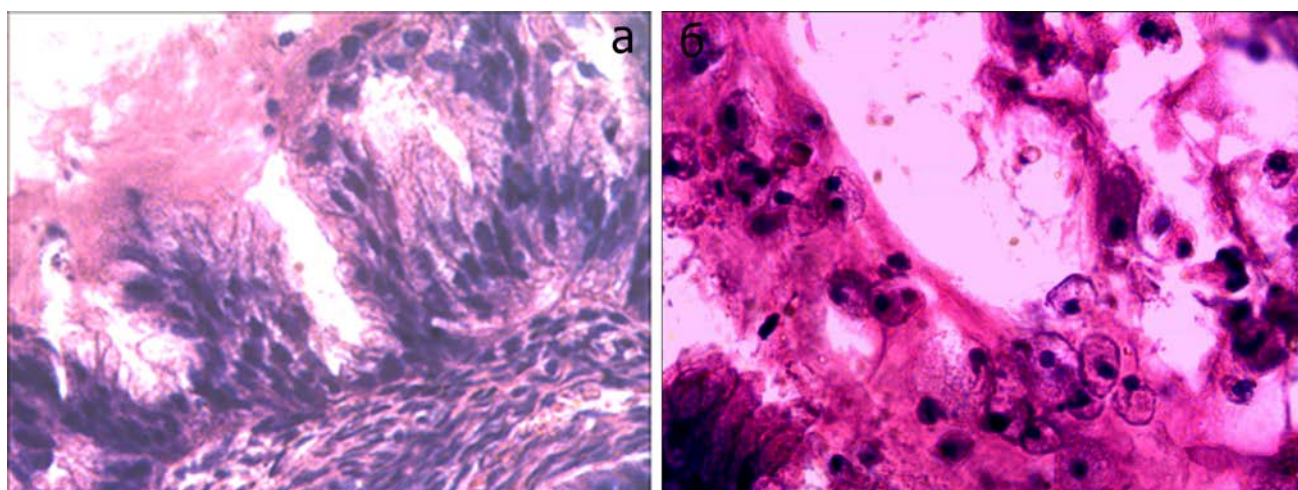


Рис. 2. Проллиферирующая папиллярна цистаденома яичника с различным количеством муцинозной цитоплазмы, гиперсекреция слизи и наличие клеток в слизи. Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 400$; б) $\times 600$.

онально активных с хорошо выраженными гиперхромными ядрами (Рис. 3). В отдельных кистозных полостях нами диагностирован некроз клеток и обилие некро-

тического детрита (Рис. 4). Сопоставление данных морфологического анализа исследуемых групп представлено в таблице 1.

Таблица 1. Сопоставление данных морфологического анализа
исследуемых групп

Морфологический признак	Простая муцинозная цистаденома	Проллиферирующая папиллярная муцинозная цистаденома
Наличие бокаловидных клеток с нейроэндокринными клетками или клетками Панета	Единичные бокаловидные клетки	Бокаловидные клетки с нейроэндокринными клетками или клетками Панета
Наличие перигландулярной стромальной конденсации и лютеинизации, %	13,33%	63,15%*
Дифференциация по типу полового шнура, %	-	21,05%*
Наличие некрозов, %	6,66%	18,42%*
Клетки псевдоксантомы	-	60,52%*
Наличие гигантских клеток	-	23,68%*
Удельный объем пролиферирующей ткани, %	1,90%	26,31%*

Прим.: * – наличие достоверного отличия относительно группы сравнения ($p < 0,05$)

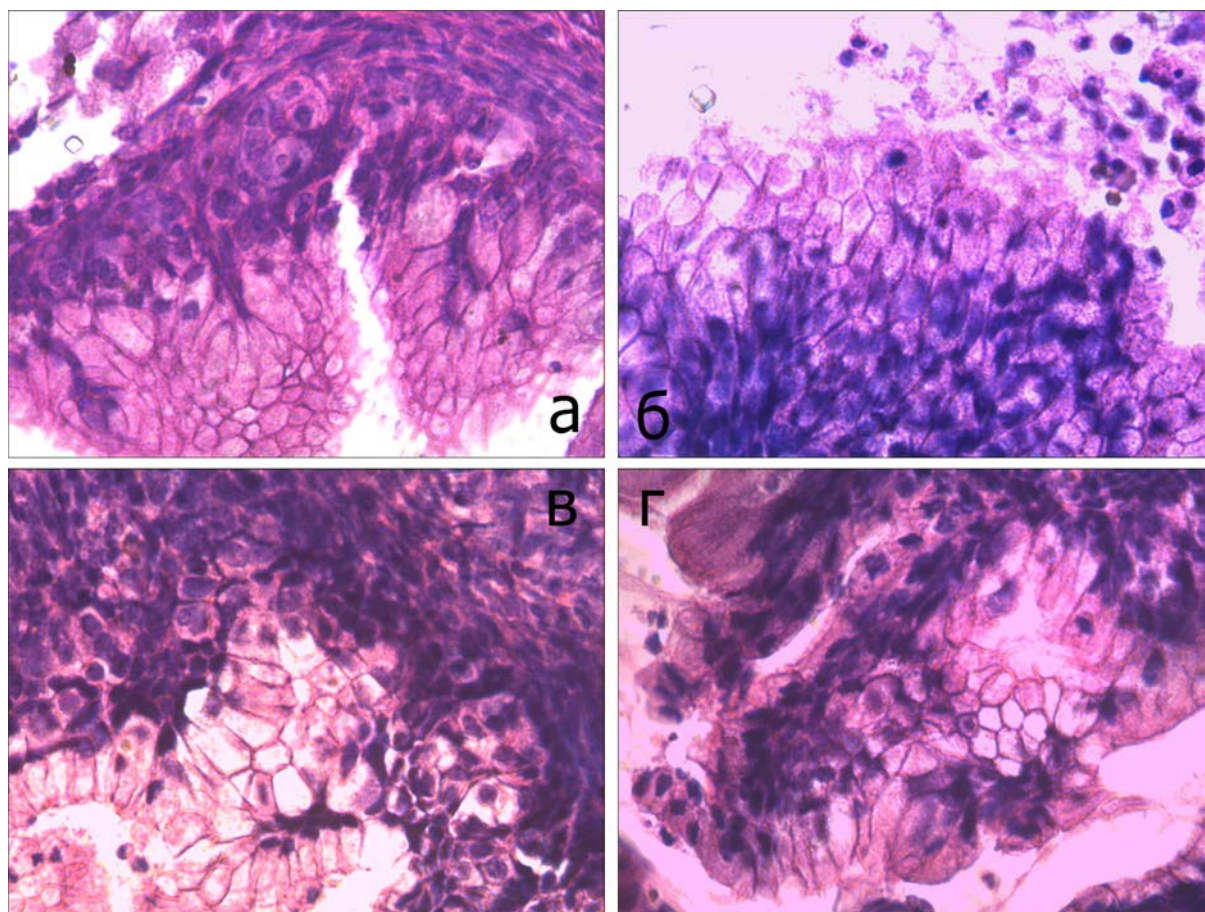


Рис. 3. Проллиферирующая папиллярная цистаденома яичника с очагами повышенной пролиферативной активности эпителиальных клеток, умеренным клеточным и ядерным атипизмом и митотической активностью. Окраска гематоксилином и эозином. а-г) $\times 400$.

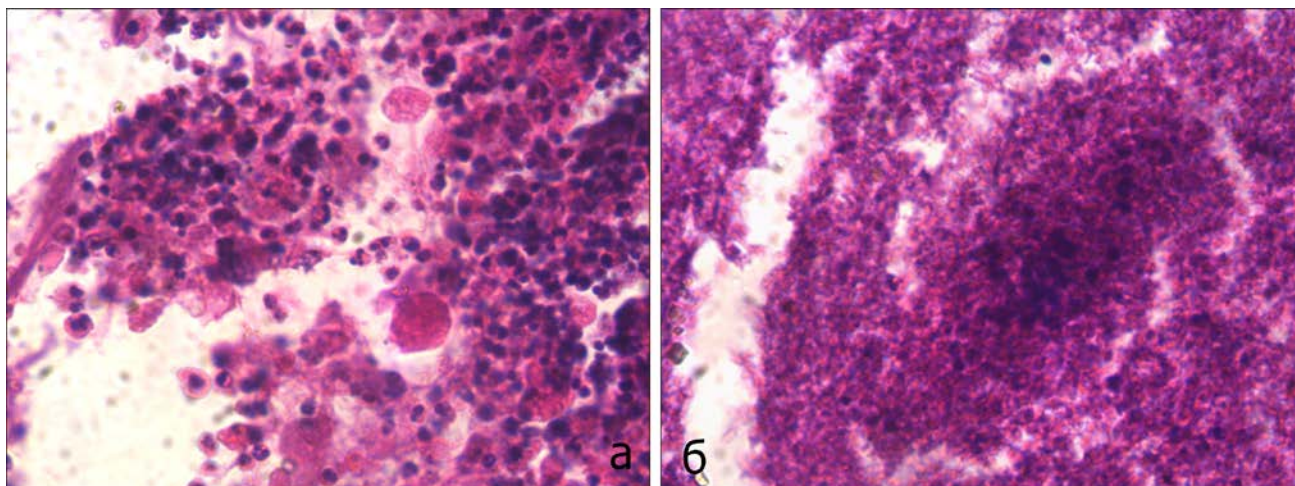


Рис. 4. Проллиферирующая папиллярная муцинозная цистаденома яичника с выраженной инфильтрацией ПЯЛ, некрозом клеток и детритом. Окраска гематоксилином и эозином. а) $\times 400$; б) $\times 200$

При сопоставлении полученных данных выявлена сильная корреляционная связь между удельным объемом пролиферирующей ткани и площадью некрозов ($r=0,790$), удельным объемом пролиферирующей ткани и наличием гигантских клеток ($r=0,741$), удельным объемом пролиферирующей ткани и появлением ксантомных клеток ($r=0,748$).

Обсуждение. Опухоли эпителиального происхождения женской половой системы могут возникать под влиянием самых различных факторов, в частности влияния неблагоприятных условий внешней среды [16, 17], инфекционной патологии [18], иммунодефицитного состояния [19], злоупотребления алкоголя [20, 21], гормонального и молекулярного дисбаланса [22-24], требуют достоверного эпидемиологического исследования [25] и разработки новых методов лечения [26, 27].

Следует обратить внимание, что муцинозные опухоли яичников являются одними из самых сложных новообразований яичников для интерпретации патологов. Около 20% первичных муцинозных опухолей яичников представляют собой пограничные опухоли, неинвазивные (внутрижелезистые, интраэпителиальные) карциномы или инвазивные карциномы; остальные - цистаденомы. Пограничные опухоли могут быть кишечного типа или мюллерова (эндоцервикального типа). Опухоли кишечного типа являются наибо-

лее распространенными. Их часто гетерогенный состав с сосуществующими элементами цистаденомы, микроинвазии стромы, неинвазивной карциномы и инвазивной карциномы требует тщательного общего исследования и обширного отбора образцов опухолевой ткани [28].

Присутствующая железистая ткань пролиферирующих муцинозных опухолей затрудняет распознавание стромальной микроинвазии. Важными прогностическими особенностями является наличие редких гистологических характеристик, таких как трубчатые криптоподобные выпячивания или папиллярные складки на периферии кист, очаговая цитологическая атипия и митозы, наличие бокаловидных клеток с нейроэндокринными клетками или клетками Панета или без них, перигландулярная стромальная конденсация и лютеинизация в 40% случаев, дифференциация по типу полового шнура, наличие некроза в 12,5% наблюдений, клеток псевдоксантомы в 47,5% наблюдений, псевдомиксома яичников и гигантоклеточная реакция в 10% случаев [29], что согласуется с результатами нашего исследования.

Прогноз муцинозных опухолей очень сильно зависит от гистологических особенностей строения, когда эпителий демонстрирует разную степень расслоения, наличие пучков и ворсинок или тонких нитевидных сосочков. При этом, цитологические признаки включают от легкого до

умеренного увеличения ядер и гиперхромии, но без ядерных признаков высокой степени атипии. Чтобы опухоль была отнесена к категории муцинозной пограничной опухоли или атипичной пролиферативной муцинозной опухоли, пролиферативные области, по данным авторов, должны составлять не менее 10% объема эпителия, что и согласуется с результатами морфологической диагностики нашего материала. Митотический индекс переменный. Как и в случае доброкачественных муцинозных опухолей, могут наблюдаться муциновые гранулемы и внутристромальный муцин [30].

Пограничные опухоли, неинвазивные карциномы, микроинвазивные опухоли и инвазивные карциномы с горизонтальным типом роста, как правило, имеют благоприятный прогноз с редкими примерами метастатического распространения. Инвазивные карциномы с инфильтративным типом роста более агрессивны, составляя почти все муцинозные опухоли высокой стадии по классификации TNM и являются причиной большинства смертей, вызванных опухолью. Высокий индекс подозрения при морфологической диагностике муцинозной опухоли необходим патологам и гинекологам, чтобы предотвратить ошибочный диагноз новообразования яичника, особенно, при дифференциальной диагностике с мукоидной фиброэпителиомой

(болезнь Бреннера), зрелой тератомой, светлоклеточной карциномой, эндометриоидной карциномой, крупноклеточной нейроэндокринной карциномой, гранулезоклеточной опухолью [31].

Полученные результаты нашего исследования могут быть использованы для разработки клинко-морфологических критериев прогноза развития патологических процессов в яичниках, а выявление таких случаев может быть важным этапом профилактических мероприятий при ведении больных указанной категории.

Таким образом, муцинозные опухоли яичников представляют собой отдельные гистологические образования. Они значительно отличаются от других типов эпителиальных опухолей яичников по патогенезу, патологическим характеристикам, молекулярной сигнатуре и клиническому поведению. Нами выявлено, что для пролиферирующей папиллярной муцинозной цистаденомы характерно наличие бокаловидных клеток с нейроэндокринными клетками или клетками Панета, перигландулярная стромальная конденсация и лютеинизация в 63,15% случаев, дифференциация по типу полового шнура – 21,05%, наличие некроза – 18,42%, клеток псевдоксантомы – 60,52%, гигантоклеточная реакция – 23,68%. Удельный объем пролиферирующей ткани составлял 26,31%.

References

1. Levine D.A., Dizon D.S., Yashar C.M. et al. // Handbook for principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
2. Mondal S.K., Banyopadhyay R., Nag D.R., et al. Histologic pattern, bilaterality and clinical evaluation of 957 ovarian neoplasms: a 10-year study in a tertiary hospital in eastern India // J Cancer Res Ther. 2011;4:433–7.
3. Chiesa A.G., Deavers M.T., Veras E., et al. Ovarian intestinal type mucinous borderline tumors: are we ready for a nomenclature change? // Int J Gynecol Pathol. 2010;29:108–12.
4. Gargin V., Muryzina I., Shcherbina N., Nechyporenko A., Baryshevskaya V., Vorobyova O., Alekseeva V. Relationship between bone density of paranasal sinuses and adrenal steroids pattern in women during menopausal transition // Anthropological Review. 2020;83(4):407–418.
5. Lyndin M., Hyriavenko N., Sikora V., Lyndina Y., Soroka Y., Romaniuk A. Invasive breast carcinoma of no special type with medullary pattern: morphological and immunohistochemical features // Turk Patoloji Derg. 2021;37(4):1-8. DOI: 10.5146/tjpath.2021.01559
6. Yeika E.V., Efie D.T., Tolefac P.N., Fomengia J.N. Giant ovarian cyst masquerading as a massive ascites: a case report // BMC Res Notes. 2017;10(1):749. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3093-8>
7. Lyngsø J., Ramlau-Hansen C.H., Høyer B.B., et al. Menstrual cycle characteristics in fertile women from Greenland, Poland and Ukraine exposed to perfluorinated chemicals: a cross-sectional study // Hum Reprod. 2014;29(2):359-367. doi:10.1093/humrep/det390

8. Chao A., Chao A., Yen Y.S., Huang C.H. Abdominal compartment syndrome secondary to ovarian mucinous cystadenoma // *Obstet Gynecol.* 2004 Nov; 104 (5 Pt 2): 1180-2. doi: 10.1097/01.AOG.0000128106.96563.8b.
9. Boger-Megiddo I., Weiss N.S. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors // *Gynecol Oncol.* 2005; 97: 80-3.
10. Lupean R.A., Ștefan P.A., Oancea M.D., Măluțan A.M., Lebovici A., Pușcaș M.E., Csutak C., Miha C.M.. Computer Tomography in the Diagnosis of Ovarian Cysts: The Role of Fluid Attenuation Values // *Healthcare (Basel).* 2020 Oct 14; 8(4): 398. doi: 10.3390/healthcare8040398.
11. Zhang Y., Yang J., Chen Z., Sun J., Wang P. Laparoscopic Resection and Pre-Operative Imaging of Primary Retroperitoneal Mucinous Neoplasms: A Retrospective Case Series // *Cancer Manag Res.* 2020 Jul 6; 12:5451-5460. doi: 10.2147/CMAR.S254197.
12. Lertkhachonsuk A.A., Buranawongtrakoon S., Lekskul N., Rermluk N., Wee-Stekly W.W., Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors // *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Nov; 46(11): 2287-2291. doi: 10.1111/jog.14427.
13. Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded // *Am J Pathol* 2016;186(4):733–747.
14. 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.
15. Panigrahi S., Swarnkar T. Machine learning techniques used for the histopathological image analysis of oral cancer-a review // *Open Bioinformatics J* 2020;13(1):106-118.
16. Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Romaniuk S., Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression // *J Occup Med Toxicol.* 2017;12:32. Published 2017 Nov 28. doi:10.1186/s12995-017-0178-1
17. Ludwicki J.K., Góralczyk K., Struciński P., et al. Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations // *Environ Int.* 2015;74:112-118. doi:10.1016/j.envint.2014.10.001
18. Pelchen-Matthews A., Ryom L., Borges Á.H., et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort // *AIDS.* 2018;32(16):2405-2416. doi:10.1097/QAD.0000000000001967
19. Lytvynenko M.V., Narbutova T.Ye., 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
20. Lytvynenko M., Bocharova T., Zhelezniakova N., Narbutova T., Gargin V. Cervical transformation in alcohol abuse patients // *Georgian Med News.* 2017;(271):12-17.
21. Lytvynenko M., Bondarenko A., Gargin V. The effect of alcohol on ovarian state in HIV-infected women // *Azerbaijan Medical Journal* 2021(1):61-68. doi:10.34921/amj.2021.1.008
22. Vynnychenko I.O., Pryvalova A.O., Vynnychenko O.I., Lyndin M.S., Sikora V.V., Romaniuk A.M. PIK3CA-mutant circulating tumor DNA in patients with breast cancer // *Azerbaijan Medical Journal.* 2020;3:79-88. doi:10.34921/amj.2020.3.010
23. Hyriavenko N., Lyndin M., Sikora K., Piddubnyi A., Karpenko L., Kravtsova O., Hyriavenko D., Diachenko O., Sikora V., Romaniuk A. Serous Adenocarcinoma of Fallopian Tubes: Histological and Immunohistochemical Aspects // *J Pathol Transl Med.* 2019;53: 236–43. DOI: 10.4132/jptm.2019.03.21
24. Romaniuk A., Gyryavenko N., Lyndin M., Piddubnyi A., Sikora V., Korobchanska A. Primary cancer of the fallopian tubes: histological and immunohistochemical features // *Folia Medica Cracoviensia.* 2016;4:71–80.
25. 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
26. Klyuchko K.O., Gargin V.V. Influence of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer // *Pol Merkur Lekarski.* 2020;48(288):406-409.
27. Kon K., Rai M. Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches // *Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches;* 2016. p. 1-413.
28. Hart W.R. Mucinous tumors of the ovary: a review // *Int J Gynecol Pathol.* 2005 Jan; 24(1):4-25.
29. Seidman J.D., Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Bren-

- ner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors // Arch Pathol Lab Med. 2008 Nov; 132(11):1753-60. doi: 10.5858/132.11.1753.
30. Marko J., Marko K.I., Pachigolla S.L., Crothers B.A., Mattu R., Wolfman D.J. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation // Radiographics. 2019 Jul-Aug; 39(4):982-997. doi: 10.1148/rg.2019180221.
31. Simons M., Simmer F., Bulten J., et al. Two types of primary mucinous ovarian tumors can be distinguished based on their origin // Mod Pathol. 2020; 33(4): 722-733. doi:10.1038/s41379-019-0401-y.

Volos L.I.

ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN ENDOMETRIAL, CERVICAL AND BREAST TISSUES IN IMMUNODEFICIENT CONDITIONS

*Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

Summary. The article presents data on proliferating papillary mucinous ovarian cystadenoma, the diagnosis of which causes pathological difficulties. Revealing the features of its histological structure served as the purpose of this work.

A histological study of 38 cases of proliferating papillary mucinous ovarian cystadenoma in comparison with simple papillary mucinous cystadenoma (comparison group, 15 cases) was carried out. The surgical material was stained with hematoxylin and eosin, alcian blue; morphometric study was performed.

The study found that that proliferating papillary mucinous cystadenoma is characterized by the presence of goblet cells with neuroendocrine cells or Paneth cells, periglandular stromal condensation and luteinization in 63.15% of cases, genital cord differentiation - 21.05%, necrosis - 18.42 %, pseudoxanthoma cells - 60.52%, giant cell reaction - 23.68%. The specific volume of proliferating tissue was 26.31%.

Автор для корреспонденции:

Волос Лилия Ивановна – профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, Львов, Украина.

E-mail: liliya.volos@gmail.com

Balayeva Ş.M.

**YENİ TƏDRİS TEXNOLOGİYALARI ÜZRƏ TƏHSİLƏLƏNƏN FİZİKİ FƏALLIQ
SƏVİYYƏSİNİN ÜRƏK-DAMAR SİSTEMİNİN FUNKSIONAL İMKANLARINA TƏSİRİ***Azərbaycan Tibb Universitetinin Uşaq və yeniyetmələrin sağlamlığı
və əmək sağlamlığı kafedrası, Bakı*

Məqalədə tədris zamanı müxtəlif səviyyəli hərəkəti fəallıq mühitinin "Sağlam Təhsil" və ənənəvi təhsil siniflərində təhsil alan 6-9 yaşlı ibtidai sinif şagirdlərinin ürək-damar sisteminin funksional göstəricilərinə təsirini öyrənmək məqsədilə aparılan tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Ürək-damar sisteminin funksional vəziyyətini qiymətləndirmək məqsədilə PWC170 funksional sınağı və adaptasiya potensialı göstəricisindən istifadə edilmişdir. Tədqiqat göstərmişdir ki, "Sağlam Təhsil" siniflərində yaradılan şərait təhsilənlərin hərəkəti fəaliyyət həcmində 2-2,5 dəfə artmasına imkan verir. Məktəblilərin hərəkəti fəaliyyətinin artması orqanizmin funksional ehtiyatlarının yaxşılaşmasına şərait yaradır, ürək-damar sisteminin adaptasiya qabiliyyətini yaxşılaşdırır. 3-cü tədris ilinin sonunda "Sağlam Təhsil" siniflərində kəfi adaptasiyalı uşaqların sayı düürüst olaraq ənənəvi təhsil siniflərindən yüksək ("Sağlam Təhsil" sinifləri – 73,4%, ənənəvi təhsil sinifləri – 57,6%; $p < 0,01$), adaptasiya potensialının gərginliyi olan uşaqların sayı isə az olmuşdur (müvafiq olaraq 19,8% və 36,3%; $p < 0,01$). "Sağlam Təhsil" siniflərində təhsil alan oğlanlarda üçüncü tədris ilinin sonunda PWC170 göstəricisi orta kəmiyyətinin nisbi artımı 20,0% ($p < 0,005$), qızlarda isə 16,3% ($p < 0,01$) təşkil etmişdir, bu isə ənənəvi təhsil siniflərinə nisbətən 3 dəfədən yüksəkdir (müvafiq olaraq 6,0 və 5,7%). Təhsilənlərin iş qabiliyyətinin saxlanılması və təhsil yorğunluğunun profilaktikası məqsədilə təlim-tərbiyə prosesində hərəkəti fəaliyyətin artırılması üçün tədbirlər görülməlidir.

Açar sözlər: təhsilənlər, hərəkəti fəaliyyət, ürək-damar sistemi

Ключевые слова: школьники, двигательная активность, сердечно-сосудистая система

Key words: schoolchildren, motor activity, cardiovascular system

İnsanların aşağı fiziki fəallığı bütün dünyada ölümə səbəb olan dördüncü əsas risk amili hesab edilir. Bir çox ölkələrdə insanlar arasında fiziki ətalət (aşağı fiziki fəaliyyət) artır ki, bu da qeyri-infeksiyon xəstəliklərin (ürək-damar patologiyası, şəkərli diabet və xərçəng xəstəlikləri) və onların risk amillərinin (yüksək təzyiq, artıq çəki, piylənmə, qanda yüksək şəkər) artmasına və bütövlükdə dünya əhalisinin sağlamlığının pisləşməsinə səbəb olur [1-5]. 5-17 yaş qrupunda aparılan elmi tədqiqatlar fiziki fəaliyyətin uşaq və gənclərin sağlamlığı üçün böyük əhəmiyyət kəsb etdiyini təsdiqləyir. Eksperimental tədqiqatlarla sübut edilmişdir ki, fiziki yüklənmənin artırılması sağlamlıq göstəricilərinin yaxşılaşmasına səbəb olur, beləliklə (ürək-ağciyər funksiyası və əzələ gücü), ürək-damar xəstəliklərinin və metabolik xəstəliklərin inkişafı üçün risk

amillərinin azalması, sümük toxumasının möhkəmlənməsi və depressiya əlamətlərinin azalmasını təsdiq edir [6-7]. Bir tədris ili ərzində tətbiq edilən çoxkomponentli fiziki aktivlik tapşırıqları məktəblilərin fiziki fəallığının artmasına, bədən quruluşunun yaxşılaşmasına, aerobik fitness və ürək-damar riskinin azalmasına müsbət təsir göstərmişdir [8]. Dörd müdaxilə tədqiqatının metaanalizi göstərmişdir ki, məktəbdaxili fiziki fəaliyyətin artırılması akademik nəticələrə müsbət təsir göstərir [9]. Oxşar nəticələr müxtəlif fiziki fəaliyyət növləri (məsələn, fasilə və ya nahar vaxtı və fəal fasilələr və fiziki cəhətdən fəal dərslər) ilə məktəb məşğələləri (evdə və məktəbdə davranış, duyğular, məsələn, dərstdən zövq almaq) arasındakı əlaqəni araşdıran 24 müdaxilə tədqiqatının metaanalizində də bildirilir. Bu metaanaliz fiziki fəaliyyətin mək-

təb fəallığına əhəmiyyətli dərəcədə müsbət təsir göstərdiyini aşkar edir [10-11].

Təəssüf ki, təhsil yükü həcmnin artması, tədris materialının çətin və mürəkkəbliyi, təhsil prosesinin intensivləşməsi hipokineziyaya və statik yüklənməyə səbəb olmaqla, müasir tədris müəssisələrinin səciyyəvi xüsusiyyətinə çevrilmişdir. Narahatlığa səbəb olan digər məsələ isə müasir məktəblilərdə formalaşan fiziki tərbiyə və istirahətin hərəkət-fəal formalarına qarşı mənfi münasibətdir. Uşaqlar hərəkət oyunlarsa kompüter oyunlarına üstünlük verirlər ki, bu da hipokineziya və oturmaq vəziyyətlə əlaqədar statik yükün daha da artmasına səbəb olur. Beləliklə, hipokineziya və oturmaq vəziyyətdə uzunmüddətli statik yüklənmə problemi xüsusi aktualıq kəsb edir və bu məsələnin həlli məktəb şəraitində uşaqların hərəkət fəallığının təşkilinin yeni formalarının axtarışını tələb edir. Uşaq və yeniyetmələrdə şüurlu olaraq fiziki fəal həyat tərzini qəbul etmələri formalaşdırılmalı və fiziki fəallığa ehtiyaclarının ödənilməsi üçün mühit yaradılmalıdır.

Hazırda Təhsil və Səhiyyə Nazirlikləri və digər dövlət qurumları, İctimai Birliklər və təhsil müəssisələri səviyyəsində məktəblərdə uşaq və yeniyetmələrin hərəkət fəallığının artırılması sahəsində innovativ layihələr hazırlanır və həyata keçirilir. Belə layihələrdən biri də Təhsil Nazirliyinin 2014-cü tədris ilindən başlayaraq həyata keçirdiyi "Sağlam Təhsil - Sağlam Millət" layihəsidir. Layihə ilk olaraq Bakının 5 və Sumqayıtın 1 məktəbində 15 birinci sinifdə start götürdü. Hazırda Bakı və Sumqayıt şəhərlərinin 39 məktəbində 170 "Sağlam Təhsil" sinfi fəaliyyət göstərir.

Tədqiqatın məqsədi tədris zamanı müxtəlif səviyyəli hərəkət fəallıq mühitinin təhsilçilərinin ürək-damar sisteminin funksional göstəricilərinə təsirinin öyrənilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın materialı və metodları. Tədqiqat Bakı şəhərində "Sağlam Təhsil - Sağlam Millət" layihəsi tətbiq edilən tam orta məktəblərin "Sağlam Təhsil" və paralel olaraq ənənəvi təhsil sinflərində təhsil alan ibtidai sinif şagirdləri arasında aparılmışdır. Tədqiqata 450 məktəbli cəlb edilmişdir. Onlardan 200 nəfər (100 oğlan, 100 qız) Sağlam Təhsil sinflərində, 250 nəfər isə (135 oğlan, 115 qız) ənənəvi təhsil sinflərində təhsil alırlar. Müayinələr tədris ilinin əvvəlində və tədris ilinin sonunda həyata keçirilmişdir. Məktəblilərin məktəbdə

hərəkət fəaliyyətində olduqları və oturmaq şəraitində keçirdikləri müddəti öyrənmək üçün dərs vaxtı və tənəffüslərdə fəaliyyətin xronometrajı həyata keçirilmişdir. Hərəkət fəaliyyət həcmi- nin böyüyən orqanizmə təsirinin öyrənilməsi meyarları kimi ürək-damar sisteminin funksional vəziyyətinin göstəriciləri olan fiziki iş qabiliyyəti və adaptasiya potensialı göstəricilərindən istifadə edilir [12]. Göstəricilərin müqayisəli təhlilinin aparılması üçün ilin əvvəli və sonunda Sağlam təhsil və ənənəvi təhsil sinfi şagirdlərinin adaptasiya potensialı göstəricisi və PWC170 funksional sınağı vasitəsilə fiziki iş qabiliyyəti öyrənilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin statistik təhlilində hər bir öyrənilən qrup üçün ədədi orta və standart xəta hesablanmışdır. Alınan nəticələr siniflərarası, cinsiyyətlərarası və tədris ilinin əvvəli və sonuna görə müqayisə edilmişdir. Qruplararası fərqlərin etibarlılığı Studentin t meyarına görə qiymətləndirilmişdir; $p < 0,05$ olduqda göstəricilər arasındakı fərq statistik etibarlı hesab edilmişdir. Alınan nəticələrin statistik işlənməsində Microsoft Excel-2010 proqramından istifadə edilmişdir.

Layihənin əsasını təşkil edən hərəkət fəallıq rejiminin qurulması prinsipləri aşağıdakıları əhatə edir: hipokineziyanın mənfi təsirinin profilaktikası məqsədilə təhsilçilərinin hərəkət fəallığının gigiyenik əsaslandırılmış həcmi- nin təmin edilməsi; uzunmüddətli oturmaq vəziyyətdə statik yüklənmənin mənfi təsirinin qarşısını almaq üçün hərəkət rejiminin statik və dinamik komponentlərinin bərabər növbələşdirilməsi; müxtəlif tədris fəaliyyətlərinə hərəkət fəal məşğələ formalarının inteqrasiyası; məktəblilərdə inteqrasiya edilmiş hərəkət fəal məşğələ formalarına davamlı motivasiyanın formalaşdırılması; müsbət emosional mühit yaradılması məqsədilə kreativ pedaqogikanın üsul və vasitələrindən istifadə.

Hərəkət fəaliyyətin artırılmasının məqsədi tədris yorulmasının profilaktikası və iş qabiliyyətinin uzun müddət yüksək səviyyədə saxlanılması, fəaliyyət növlərinin dəyişdirilməsi ilə iş qabiliyyətinin bərpası, psixosomasi- onal gərginliyin azalması, hərəkət fəallıq həcmi- nin artırılması ilə hipokineziyanın profilaktikası, ayaq oynaqları və pəncələrə dayaq yüklənməsi çatışmazlığının aradan qaldırılması, aşağı ətrafların əzələ, bağ aparatı və vəzirlərin fəaliyyətinin artırılması, boyun, kürək,

yuxarı ətraf və əl əzələlərinin statik gərginliyinin profilaktikası, kiçik və ümumi motorikanın inkişafı, vestibulyar funksiyanın stimulyasiyası, koordinasiya bacarıqlarının inkişafı təşkil edir. Yuxarıda göstərilənləri təmin etmək üçün Sağlam Təhsil sinifləri ayaqüstə və oturaq vəziyyətdə işləmək üçün boya uyğun tənzimlənən və iş səthi 16 dərəcə mailikdə olan masalarla təchiz edilmişdir. Dərs zamanı məktəblilərin yarısı oturaq, yarısı ayaqüstə 15 dəqiqə işlədikdən sonra Sağlam Təhsil pultunun siqnalı ilə 2 dəq müddətində tavanda çəkilməmiş göz trenajorunun köməyi ilə göz və gövdənin yuxarı hissəsi və qollar üçün hərəkətlər edir. Mikropauza bitdikdən sonra yerlərini dəyişərək dərsə davam edirlər. Dərsin 30-cu dəqiqəsində növbəti siqnalın sonra sinifdə quraşdırılmış yanib-sönən lampaların köməyi ilə fiziki hərəkətlər edirlər və yenidən yerlərini dəyişirlər. Beləliklə, gün ərzində ümumi dərs müddətinin yarısını təhsilənlər ayaqüstə işdə keçirirlər. Tənəffüslərdə oğlanlar sinifdə quraşdırılmış idman pilləkənində dartınma hərəkətləri, qızlar isə digər fiziki hərəkətlər edirlər.

Tədqiqatın nəticələri. Dərs günü ərzində təhsilənlərin fəallığının xronometrajı göstərmişdir ki, "Sağlam təhsil" siniflərində tədris məşğələləri zamanı hərəkəti fəaliyyətdə: ayaqüstə iş, idman mikropauzaları, metodik asqılardan istifadə zamanı hərəkətlər, ayaqüstə qrup işi və s. keçirilən müddət ümumi tədris vaxtının 65%-ni təşkil edir. Məktəblilərin tənəffüslər zamanı yerinə yetirdiyi hərəkəti oyunlar və idman hərəkətləri də daxil olmaqla tədris gününün 72%-i hərəkəti fəaliyyətdə keçir. Ənənəvi siniflərdə aparılan xronometrajın nəticələri göstərmişdir ki, belə siniflərdə təhsil alan məktəblilərin tədris məşğələləri zamanı hərəkəti fəaliyyət müddəti ümumi dərs müddətinin 20%-ni, dərs gününün 22%-ni təşkil edir.

Nəticələrinin müqayisəli təhlili göstərdi ki, ənənəvi təhsil sinifləri ilə müqayisədə Sağlam təhsil siniflərində yaradılan şərait, istifadə edilən vasitələr təhsilənlərin hərəkəti fəaliyyət həcmi 2-2,5 dəfə artmasına imkan verir, tədris məşğələsi və tədris günü ərzində fiziki yük bərabər paylanır, oturaq və ayaq üstə iş pozularının dəyişdirilməsi məktəblilərin parta arxasında oturaq vəziyyətdə keçirdiyi vaxtı

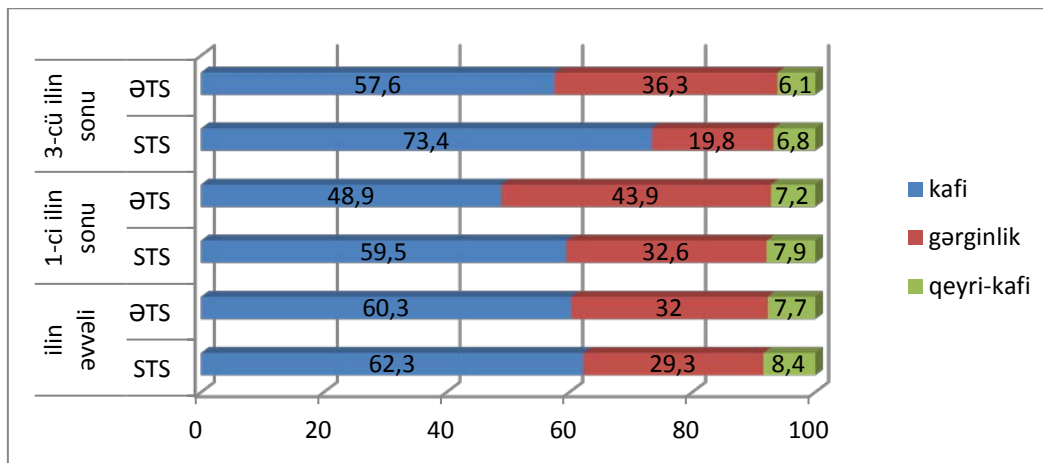
azaldır, təhsilənlərdə tədris prosesinə pozitiv münasibət yaradır və qoruyub saxlayır.

İnsan orqanizminin ətraf mühitin müxtəlif, dəyişən amillərinə uyğunlaşma səviyyəsi – funksional imkanlarının inteqral göstəricisi olan adaptasiya potensialı göstəricisi arterial təzyiq, ürək yığılmaları sayı, boy, bədən kütləsi və yaşa görə R.M.Bayevski üsulu ilə hesablanır, müayinə olunanların sağlamlıq səviyyəsinin ilkin kəmiyyət qiymətləndirilməsinə imkan verir. Orqanizmin əzələ sakitliyi səviyyəsində uzun müddət olması adaptasiya mexanizminin vaxtından əvvəl tükənməsinə və xəstəlikə vəziyyətin yaranmasına səbəb olur. Ürək-damar sistemi fəaliyyətinin səviyyəsini qiymətləndirmək üçün A.P.Berseneva tərəfindən təklif edilən adaptasiya nəzəriyyəsi terminologiyasından istifadə edilmişdir [13]: a) kafi adaptasiya – qan dövranı sisteminin funksional imkanlarının yetərliyi ilə səciyyələnir – sağlam; b) adaptasiya mexanizminin funksional gərginliyi – praktik sağlam; c) qeyri-kafi adaptasiya – yüklənmə zamanı kafi olmayan uyğunlaşma reaksiyası ilə qan dövranı sisteminin funksional imkanlarının azalması – əlavə tibbi müayinələrə göstəriş; d) adaptasiyanın pozulması – qan dövranı sisteminin funksional imkanlarının kəskin azalması – müalicəvi fiziki tərbiyə aparılmalıdır.

Adaptasiya potensialı göstəricisinin nəticələrinin təhlili zamanı nəzərə alınmışdır ki, adaptasiya potensialı ilə Adaptasiya potensialı göstəricisi arasında tərs-mütənəsiblik mövcuddur: göstərici nə qədər kiçik olarsa orqanizmin adaptasiya potensialı bir o qədər yüksəkdir. Göstərici <1,9 olduqda kafi adaptasiya, 1,9-2,1 – adaptasiya mexanizminin funksional gərginliyi, 2,1-3,1 – qeyri-kafi adaptasiya, 3,1-dən böyük olduqda adaptasiyanın pozulması hesab edilir [14].

Aparılan müayinələrin nəticələrinin təhlili göstərdi ki, tədris ilinin əvvəlində kafi adaptasiya imkanlarına malik uşaqların sayı sağlam təhsil siniflərində 62,3%, ənənəvi təhsil siniflərində 60,3% təşkil etmişdir (şəx. 1). Adaptasiya mexanizmlərinin gərginliyi olan uşaqlar isə müvafiq olaraq 29,3 və 32,0%-dir.

Tədrisə yeni başlayan uşaqlar arasında qeyri-kafi adaptasiyaya malik uşaqlara da rast gəlinir ki, bunlar da Sağlam təhsil siniflərində 8,4%, ənənəvi təhsil siniflərində isə 7,7%



Şək. 1. Məktəblilərin adaptasiya potensialı göstəricisinin dəyişməsi

Qeyd: STS – sağlam təhsil sinifləri; ƏTS – ənənəvi təhsil sinifləri (qeydlər 2-ci və 3-cü şəkillərə də aiddir)

olmuşdur. Tədris ilinin sonunda kafi adaptasiyaya malik uşaqların sayı həm sağlam, həm də ənənəvi təhsil siniflərində azalmışdır. Lakin sağlam təhsil siniflərindən (müvafiq olaraq 62,3 və 59,5%; $p < 0,1$) fərqli olaraq ənənəvi təhsil sinif şagirdlərində qeyd edilən fərqin etibarlılığı yüksək olmuşdur (müvafiq olaraq 60,3 və 48,9%; $p < 0,05$). Qeyri-kafi adaptasiyaya malik məktəblilərin sayında cüzi azalma qeyd edilmişdir.

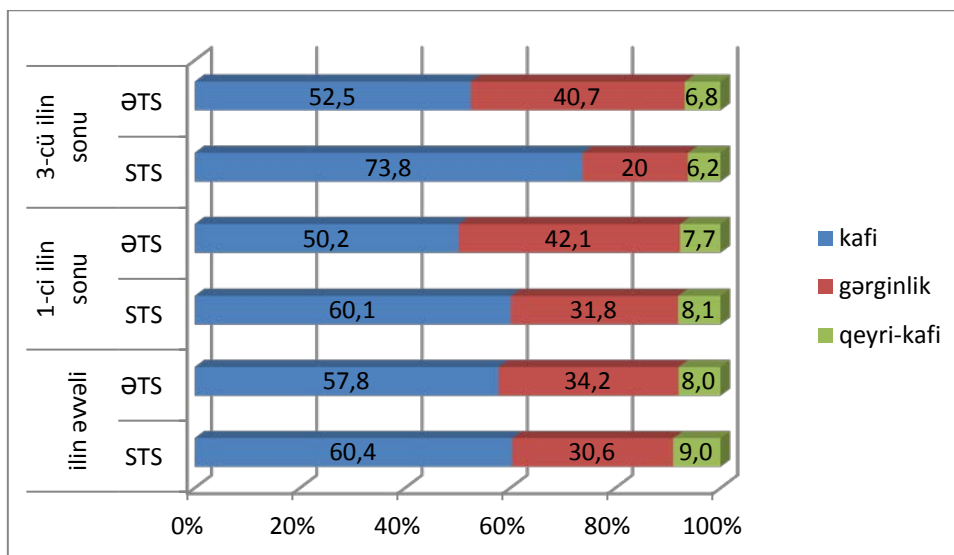
Tədris ilinin sonunda kafi adaptasiya potensialına malik məktəblilərin sayının azalması və adaptasiya mexanizmlərinin gərginliyi olan uşaqların artması tədris ili ərzində tədris prosesinin məktəbli orqanizminə təsiri nəticəsində yorulma proseslərinin baş verdiyini təsdiq edir. Lakin sağlam təhsil siniflərində bu göstəricinin dəyişməsindəki fərqin etibarlı olmaması hərəkəti fəaliyyətin iş qabiliyyətinə müsbət təsirini göstərir. Üçüncü tədris ilinin sonunda aparılan müayinələrin nəticələrinin təhlili göstərdi ki, kafi adaptasiya potensialı olan məktəblilərin sayı ənənəvi təhsil siniflərində 1-ci tədris ilinin sonu ilə müqayisədə artsa da, tədrisə yeni başlayan uşaqlarla müqayisədə daha az olmuşdur (müvafiq olaraq tədrisin əvvəli – 60,3%, 1-ci tədris ilinin sonu – 48,9%, 3-cü tədris ilinin sonu – 57,6%). Sağlam təhsil siniflərində belə uşaqların sayı 62,3%-dən 73,4%-ə qalxmışdır ($p < 0,05$). Öyrənilən qruplarda müxtəlif adaptasiya potensialına malik uşaqların sayını müqayisə etdikdə məlum oldu ki, tədrisə yenidən başlayan zaman Sağlam və ənənəvi təhsil siniflərində fərq əhəmiyyətli olmasa da, 3-cü tədris ilinin

sonu üçün Sağlam təhsil siniflərində kafi adaptasiyalı uşaqların sayı düürst olaraq ənənəvi təhsil siniflərindən yüksək (Sağlam təhsil – 73,4%, ənənəvi təhsil – 57,6%; $p < 0,01$), adaptasiya potensialının gərginliyi olan uşaqların sayı isə azdır (müvafiq olaraq 19,8% və 36,3%; $p < 0,01$).

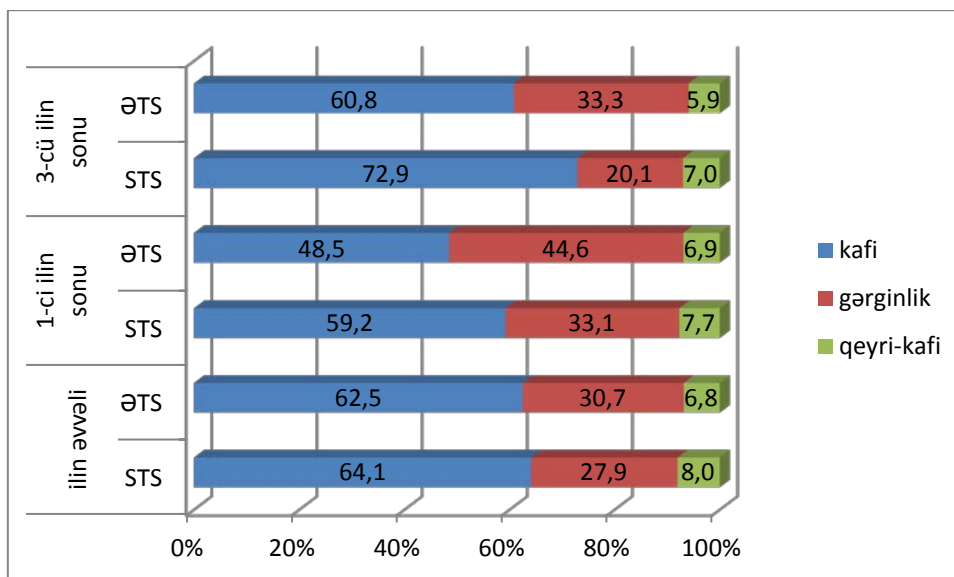
Təhsilalanların cinsiyyət üzrə müqayisəli təhlili (şək. 2 və 3) göstərmişdir ki, ənənəvi təhsil siniflərində təhsil şəraiti qızlarla müqayisədə oğlanlara daha güclü təsir göstərir. Belə ki, 3-cü tədris ilinin sonunda Sağlam təhsil siniflərində kafi adaptasiyalı oğlanların sayı düürst olaraq ənənəvi təhsil siniflərində təhsil alan oğlanlardan daha çox (STS – 73,8%, ƏTS – 52,5%; $p < 0,01$) olmuşdur. Qızlarda bu fərq nisbətən az olmuşdur (müvafiq olaraq 72,9% və 60,8%; $p < 0,05$).

Məlumdur ki, normal fiziki inkişaf və sağlamlığın qorunması üçün oğlan orqanizminin qızlara nisbətən hərəkəti fəallığa tələbatı 1,5-2 dəfə artıqdır. Məhz hərəkəti fəallığın azalması eyni şəraitdə qızlarla müqayisədə oğlan orqanizminə daha çox təsir göstərir. Nəticədə oturaq həyat tərzini keçirən oğlanlar öz hərəkəti fəal həmyaşıdlarından nəinki fiziki inkişafdan geri qalır [15], həm də onların orqan və sistemlərinin funksional inkişafı da ləngiyir.

1947-ci ildə skandinavialı alim Syestrandın təklif etdiyi və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının Beynəlxalq biologiya proqramı ilə fiziki yüklənmələrə adaptasiya və orqanizmin funksional rezervlərinin qiymətləndirilməsi üçün məsləhət görüldüyü PWC170 (**Physical Working Capacity**) sınağı orqanizmin fiziki iş



Şək. 2. Oğarlarda adaptasiya potensialı göstəricisinin dəyişilməsi



Şək. 3. Qızlarda adaptasiya potensialı göstəricisinin dəyişilməsi

qabiliyyətinin və ürək-damar sisteminin uyğunlaşma imkanlarının göstəricisidir. Sınaq ürək döyümlərin sayının 170 vuruq/dəq-ə çatdırılması üçün əzələ yükü səviyyəsinin təyin edilməsinə əsaslanır. Fiziki fəaliyyət zamanı kardiorespirator sistemin optimal fəaliyyət zonası var. Bu təxminən 1 dəqiqədə 170-200 nəbz vuruqunu təşkil edir. Bu zona maksimum oksigen istifadəsinə yaxın şəraitdə ürəyin işini xarakterizə edir. PWC170 göstəricisindən istifadə edərək, kardiorespirator sistemin optimal fəaliyyətinin başlanğıcına uyğun olan fiziki fəaliyyət gücünü yaratmaq mümkündür. Belə yükün gücü ən yüksəkdir, bu zaman qan dövrəni və tənəffüs aparatı sabit vəziyyət şəraitində işləyə bilər. PWC170 sına-

ğı vasitəsilə fərdi olaraq insanın dəqiqədə 170 nəbz vuruqunu ilə yerinə yetirilə biləcəyi fiziki işin gücü müəyyən edilir və bu da öz növbəsində fiziki iş qabiliyyəti göstəricisidir. PWC170 göstəricisi nə qədər yüksək olarsa, bir o qədər qan dövrəni sistemi işinin yüksək effektivliyini, əzələ yüklənməsinin təmini üçün orqanizmin vegetativ sistemlərinin geniş funksional imkanlarının olduğunu göstərir. 1 kq bədən kütləsinə düşən nisbi PWC170 göstəricisi daha informativ hesab edilir. Müayinə step-test sınağından (pillənin hündürlüyü 0,3 m) istifadə edilməklə həyata keçirilmişdir. Uşaqların yaşına və bədən kütləsinə uyğun olaraq (cədvəl 1) 1-ci və 2-ci yükün intensivliyi təyin edilmişdir.

Cədvəl 1. Yerinə yetirilən fiziki yükün cinsiyyətdən və bədən kütləsindən asılılığı

Yaş	Bədən kütləsi, (kq)	Oğlanlar		Bədən kütləsi, (kq)	Qızlar	
		1-ci yük (sıkl/dəq)	2-ci yük (sıkl/dəq)		1-ci yük (sıkl/dəq)	2-ci yük (sıkl/dəq)
10 – 11	31	10	17	30	10	14
	32-37	12	18	31-37	11	15
	38	14	20	38	13	17

Cədvəl 2. Məktəblilərdə PWC170 (kqm/dəq/kq) üzrə orta göstəricilərinin dəyişmə dinamikası

Sınıf	Cinsiyyət	Müayinə vaxtı	M± m	± σ (standart fərq)	Artım %
STS	Oğlan	May 2015	10,8 ± 0,13	1,32	25,0
		May 2017	13,5 ± 0,13	1,52	
	Qız	May 2015	8,2 ± 0,07	0,72	19,5
		May 2017	9,8 ± 0,08	0,89	
ƏTS	Oğlan	May 2015	11 ± 0,21	1,31	6,4
		May 2017	11,7 ± 0,25	1,95	
	Qız	May 2015	8,2 ± 0,18	0,8	6,1
		May 2017	8,7 ± 0,22	1,29	

Qeyd: STS – sağlam təhsil sinifləri; ƏTS – ənənəvi təhsil sinifləri

Hər yük arada 5 dəqiqə fasilə olmaqla 4 dəqiqə davam edir. 4-cü dəqiqənin sonuncu 30 saniyəsində nəbz sayılır. Hər uşaq üçün işin gərginliyi, daha sonra PWC170 göstəricisi hesablanmış və hər 1 kq çəkiyə düşən PWC 170 təyin edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin təhlili göstərmişdir ki, birinci tədris ilinin sonunda Sağlam Təhsil siniflərində təhsil alan oğlanlarda (cədvəl 2) PWC170 göstəricisi $10,8 \pm 0,13$ kqm/dəq/kq olmuş, üçüncü tədris ilinin sonunda isə artaraq $13,5 \pm 0,13$ kqm/dəq/kq-a çatmış, orta kəmiyyətinin nisbi artımı 25,0% təşkil etmişdir ($p < 0,005$). Sağlam Təhsil siniflərində təhsil alan qızlarda müvafiq olaraq $8,2 \pm 0,07$ kqm/dəq/kq (birinci tədris ili) və $9,8 \pm 0,08$ kqm/dəq/kq (üçüncü tədris ili) olmuş, orta kəmiyyətin nisbi artımı 19,5% təşkil etmişdir ($p < 0,01$) Ənənəvi tədris siniflərində tədris alan şagirdlərdə də artıma meyl qeyd edilmişdir. Belə ki, ənənəvi tədris siniflərində təhsil alan oğlanlarda artım 6,3%, qızlarda isə 6,1% təşkil etmişdir ($p > 0,05$).

Tədqiqatdan aydın olmuşdur ki, yaş artdıqca PWC170 göstəricisi yüksəlir. Lakin fiziki fəaliyyətin azalması, oturaq həyat tərzini orqanizmin potensialının tam inkişafına şərait yaratmır. Ənənəvi tədris şəraitində fiziki iş

qabiliyyəti göstəricisinin artım sürətinin zəif olması tədris prosesində uşaqların yüksək fizioloji gərginliyə məruz qaldığını sübut edir. Yüksək hərəkətli fəaliyyət rejimi isə tədris yüklənməsinin mənfi təsirlərinin neytrallaşmasına səbəb olur ki, bu da uşaq orqanizminin normal inkişafına, fiziki iş qabiliyyətinin saxlanılmasına kömək edir.

Beləliklə, fiziki işqabiliyyəti və orqanizmin adaptasiya potensialı hərəkətli fəaliyyət rejiminin məktəbli orqanizminin funksional vəziyyətinə təsirinin qiymətləndirilməsinin informativ göstəricisi hesab edilə bilər. Fiziki iş qabiliyyətinin və orqanizmin adaptasiya potensialının müayinələrinin nəticələri sübut edir ki, fəal dinamik yükün tədris prosesinə inteqrasiyası, tədris günü ərzində məktəblilərin hərəkətli fəaliyyətinin bərabər paylanması, ayaq üstə və oturaq vəziyyətdə iş pozalarının növbələşməsi hesabına məktəblilərin hərəkətli fəaliyyətinin artması orqanizmin funksional ehtiyatlarının artmasına şərait yaradır, ürək-damar sisteminin adaptasiya qabiliyyətini yaxşılaşdırır.

Ənənəvi tədris sistemində təhsilalanların fiziki iş qabiliyyətində və adaptasiya potensialı göstəricilərində müsbət dəyişikliklərin olmaması və il ərzində mənfi dinamika həftə

ərzində 2 fiziki tərbiyə məşğələsinin kifayət etməməsini, əlavə olaraq sutkalıq hərəki fəaliyyət həcminin artırılması məqsədilə müxtəlif fəaliyyətlərdən istifadə edilməsi zərurətini irəli çəkir. Belə fəaliyyətlərə dərstdən əvvəl səhər idmanı, tənəffüs vaxtlarında hərəki oyunlar, dərş zamanı idman dəqiqələri və s. aid ola

bilər.

Təhsiləlanların iş qabiliyyətinin saxlanılması və təhsil yorğunluğunun profilaktikası məqsədilə müxtəlif tədris proqramlarının tədris prosesində istifadəsi əlavə fiziki tərbiyə məşğələləri ilə müşayiət olunmalıdır.

Ədəbiyyat

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2013–2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 Global Health Metrics. Vol. 396, ISSUE 10258, P.1223–1249, October 17, 2020
4. Forouzanfar M.H., Afshin A., Alexander L.T., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // Lancet 2016; 388: 1659–1724.
5. Global recommendations on physical activity for health. // World Health Organization. (2010). 58 p.
6. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. // Applied Physiology Nutrition and Metabolism, 2007, 32:S109–S121.
7. Janssen I., Leblanc A. Systematic Review of the Health Benefits of Physical Activity in School-Aged Children and Youth. // International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity, 2010 [under review for publication]. May, 2010 7(1):40. DOI:10.1186/1479-5868-7-40
8. Kriemler S., Zahner L., Schindler C., et al. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. // BMJ (Clinical research ed.), 2010. 340, c.785. p.1-8.
9. Erwin H., Fedewa A., Beighle A., Ahn S. A quantitative review of physical activity, health, and learning outcomes associated with classroom-based physical activity interventions. // J Appl Sch Psychol. 2012;28 (1):14–36.
10. Owen K.B., Parker P.D., Van Zanden B., et al. Physical activity and school engagement in youth: a systematic review and meta-analysis. // Educ Psychol. 2016;51(2):129–45.
11. Watson A., Timperio A., Brown H., Best K., Hesketh K.D. Effect of classroom-based physical activity interventions on academic and physical activity outcomes: a systematic review and meta-analysis. // Int J Behav Nutr Phys Act. 2017 Aug 25;14(1):114. doi: 10.1186/s12966-017-0569-9. PMID: 28841890; PMCID: PMC5574081.
12. Ямпольская Ю.А. Скрининг-оценка адаптационного потенциала растущего организма: «уровни здоровья» // Проблемы современной антропологии: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию со дня рождения проф. Б. А. Никитюка. — М., 2004. — С. 170–183.
13. Берсенева А.П. Принципы и методы массовых донозологических обследований с использованием автоматизированных систем: // автореф. Дис. .. д-ра мед.наук. – Киев, 1991. – 27 с.
14. Корзан Е.С., Соловьев В.С., Соловьева С.В. Качество жизни и адаптационный потенциал сельских школьников и школьниц русских и ханты // Вестник ЮУрГУ, № 8, 2012. Стр.44-47
15. Балаева Ш.М., Сулейман-заде Н.Г. Влияние новых форм обучения на уровень физического развития детей. // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья, № 4-2017, стр.51-54

References

1. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, World Health Organization, 2009.
2. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases. 2013–2020. Geneva: World Health Organization, 2013.

3. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 Global Health Metrics. Vol. 396, ISSUE 10258, P.1223-1249, October 17, 2020
4. Forouzanfar M.H., Afshin A., Alexander L.T., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. // Lancet 2016; 388: 1659–1724.
5. Global recommendations on physical activity for health. // World Health Organization. (2010). 58 p.
6. Janssen I. Physical activity guidelines for children and youth. // Applied Physiology Nutrition and Metabolism, 2007, 32:S109–S121.
7. Janssen I., Leblanc A. Systematic Review of the Health Benefits of Physical Activity in School-Aged Children and Youth. // International Journal of Behavioural Nutrition and Physical Activity, 2010 [under review for publication]. May, 2010 7(1):40. DOI:10.1186/1479-5868-7-40
8. Kriemler S., Zahner L., Schindler C., et al. Effect of school based physical activity programme (KISS) on fitness and adiposity in primary schoolchildren: cluster randomised controlled trial. // BMJ (Clinical research ed.), 2010. 340, c.785. p.1-8.
9. Erwin H., Fedewa A., Beighle A., Ahn S. A quantitative review of physical activity, health, and learning outcomes associated with classroom-based physical activity interventions. // J Appl Sch Psychol. 2012;28 (1):14–36.
10. Owen K.B., Parker P.D., Van Zanden B., et al. Physical activity and school engagement in youth: a systematic review and meta-analysis. // Educ Psychol. 2016;51(2):129–45.
11. Watson A., Timperio A., Brown H., Best K., Hesketh K.D. Effect of classroom-based physical activity interventions on academic and physical activity outcomes: a systematic review and meta-analysis. // Int J Behav Nutr Phys Act. 2017 Aug 25;14(1):114. doi: 10.1186/s12966-017-0569-9. PMID: 28841890; PMCID: PMC5574081.
12. Yampolskaya Yu.A. Skrining-osenka adaptasionnogo potentsiala rastushego organizma: «Urovni zdorovya» [Screening assessment of the adaptive potential of a growing organism: "levels of health"] // Problemi sovremennoy antropologii: sb. nauch. tr., posvyash. 70-letiyu so dnya rojdeniya prof. B. A. Nikityuka. [Problems of modern anthropology: collection of articles. scientific. tr., dedicated to 70th anniversary of the birth of prof. B. A. Nikityuk.] M., 2004. p. 170–183.
12. Berseneva A.P. Prinsipi i metodi massovikh donozologicheskikh obsledovaniy s ispolzovaniem avtomatizirovannikh sistem [Principle and methods of mass prenosological examinations using automated systems]: avtoref. Dis. ... d-ra med.nauk. – Kiev, 1991. – 27 p.
13. Korzan E.S., Solovev V.S., Soloveva S.V. Kachestvo jizni i adaptasionniy potentsial selskikh Shkolnikov i Shkolnis russkikh i khanti [Quality of life and adaptable potential of rural school students and schoolgirls of russian and hanta]. // «Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta [Bulletin of South Ural State University], № 8, 2012. p.44-47
14. Balaeva Sh.M., Suleyman-zadeh N.G. Vliyanie novikh form obucheniya na uroven fizicheskogo razvitiya detey [Influence of new forms of learning on the physical development of junior children] // Voprosi Shkolnoy i universitetskoy medisini i zdorovya [Problems of school and university medicine and health], № 4-2017, p.51-54

Балаева Ш.М.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА УРОВЕНЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ

*Кафедра здоровья детей-подростков и здоровья труда
Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Резюме. В статье представлена информация об исследованиях, проведенных с целью изучения влияния различных уровней физической активности на функциональные параметры сердечно-сосудистой системы 6-9 летних школьников, обучающихся в классах с динамическим компонентом «Здоровое образование» и в традиционных классах. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы использовали функциональный

тест PWC170 и показатель адаптационного потенциала. Исследования показали, что условия, созданные в классах «Здорового образования», позволяют увеличить объем двигательной активности школьников в 2-2,5 раза. Высокая физическая активность школьников способствует улучшению функциональных ресурсов организма, повышает адаптационные резервы сердечно-сосудистой системы. К концу 3-го учебного года в классах «Здоровое образование» встречаемость детей с удовлетворительной адаптацией было достоверно выше, чем в классах традиционного образования (классы «Здоровое образование» - 73,4%, классы традиционного образования – 57,6%; $p<0,01$); а с напряжением адаптационного потенциала меньше (19,8% и 36,3% соответственно; $p<0,01$). В конце третьего учебного года относительное увеличение среднего показателя индекса PWC170 у мальчиков, обучающихся в классах «Здоровое образование» составило 20,0% ($p<0,005$), у девочек 16,3% ($p<0,01$), что по сравнению с классами традиционного образования выше, чем в 3 раза (6,0% и 5,7% соответственно). С целью сохранения работоспособности школьников и предотвращения утомления необходимо принять меры по повышению физической активности в учебном процессе.

Balayeva Sh.M.

**THE IMPACT OF THE NEW EDUCATIONAL TECHNOLOGIES TO THE LEVEL
OF PHYSICAL ACTIVITY AND THE FUNCTIONAL CAPABILITIES
OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF SCHOOL CHILDREN**

*Department of Child - Adolescent Health and Occupational Health,
Azerbaijan Medical University, Baku*

Summary. In the article, information provides about the the effect of different levels of physical activity on the functional parameters of the cardiovascular system among 6-9 year old schoolchildren who studying in classes with a dynamic component "Healthy education" and in traditional classes. The PWC170 functional test and an indicator of adaptive potential were used for assess the functional state of the cardiovascular system. Studies have shown that the conditions created in the classes of "Healthy Education" allow increasing the volume of physical activity of schoolchildren by 2-2.5 times. High physical activity of schoolchildren helps to improve the functional resources of the body, increases the adaptive reserves of the cardiovascular system. In the end of the 3rd academic year in the "Healthy Education" classes, the incidence of children with satisfactory adaptation was significantly higher than in the traditional education classes ("Healthy Education" classes - 73.4%, traditional education classes - 57.6%; $p<0.01$) and the number of the children with adaptive potential stress have been less level (19.8% and 36.3%, respectively; $p<0.01$). At the end of the third academic year, the relative increase in the average PWC170 index for boys enrolled in the "Healthy Education" classes was 20.0% ($p<0.005$), for girls 16.3% ($P<0.01$), which compared to classes of traditional education are higher than 3 times (6.0% and 5.7%, respectively). In order, it is necessary to take measures to increase physical activity in the educational process to preserve the working capacity of schoolchildren and prevent fatigue from the educational process.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Balayeva Şəhla Murad qızı – tibb elmləri doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin Uşaq və yeniyetmələrin sağlamlığı və əmək sağlamlığı kafedrasının müdiri, Bakı

E-mail: sh.balayeva@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3224-4184

DOI: 10.34921/amj.2021.4.025

Velikanov D.İ.¹, Tsoqoyev A.S.², Serebryakov A.A.³, Çerevaşenko L.A.¹, Bobrik Yu.V.⁴,
Qaydamaka İ.İ.⁵, Stolyarov A.A.⁵

DISSİRKULYATOR ENSEFALOPATİYALI XƏSTƏLƏRİN AMBULATOR TİBBİ REABİLİTASIYASI ZAMANI FİZİKİ MÜALİCƏ AMİLLƏRİNİN İSTİFADƏ EDİLMƏSİNİN EFFEKTİVLİYİ

¹Pyatigorsk Elmi-Tədqiqat Kurortologiya İnstitutu Federal Tibbi-Bioloji Agentliyinin Şimali Qafqaz Federal Elmi-Klinik Mərkəzinin Bərpaedici nevrologiya şöbəsi, Pyatigorsk, Rusiya; ²Şimali Qafqaz Dövlət Tibb Akademiyasının Nevrologiya, neyrocərrahlik və tibbi reabilitasiya ilə birgə psixiatriya kafedrası, Vladıqafqaz, Rusiya; ³Krasnodar Şəhər 1 №-li Klinik Xəstəxana, Krasnodar, Rusiya; ⁴S.İ.Vernadski adına Kırım Federal Universitetinin Fiziki tərbiyə kursu ilə birgə Müalicə bədən tərbiyəsi, idman təbabəti və fizioterapiya kafedrası, Simferopol, Rusiya; ⁵Stavropol Tibb Universiteti Diplomdansonrakı Təhsil İnstitutunun Manual terapiya, müalicə bədən tərbiyəsi (kurortologiya və fizioterapiya ilə birgə) kafedrası, Stavropol, Rusiya

Xülasə. Məqalədə dissirkulyator ensefalopatiyalı xəstələrin fiziki müalicə amilləri vasitəsilə müalicəsinin ambulator mərhələsində tibbi reabilitasiyanın effektivliyini aydınlaşdırmaq məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.

I mərhələdə dissirkulyator ensefalopatiyası olan 90 xəstə üzərində müşahidə aparılmış, xəstələr 3 qrupa bölünmüşdür: 1) kontrol qrupda xəstələr standart farmakoterapiya (xolin-alfosserat, asetilkarnitin) almışlar; 2) müayisə qrupuna daxil edilmiş xəstələrə əlavə olaraq yod-brom vannası təyin edilmişdir; 3) əsas qrupda isə xəstələrə müqayisə qrupundakı müalicədən başqa, dəyişən impulsu aşağıtezlikli və yüksək tezlikli elektrostatik sahənin təsiri təyin edilmişdir (dərindən ossilyasiya və ya “Xivamat-terapiya” metodu. Müalicənin effektivliyi neyropsixoloji göstəricilərin, beyin hemodinamikasının, lipid mübadiləsinin və həyat keyfiyyəti əlamətlərinin müşahidə edilməsi əsasında qiymətləndirilmişdir.

Reabilitasiyaedici müalicənin yaxın və uzaq dövrlərində əldə edilmiş klinik, biokimyəvi və neyrofizioloji göstəricilərin statistik təhlilindən aydın olmuşdur ki, müalicə prosesinə ambulator (3-cü mərhələ) tibbi reabilitasiya üsulunun əlavə edilməsi orqanizmin pozulmuş funksiyasının – psixosomasiyalı statusun, kognitiv funksiyaların, beyində qan cərəyanının, lipid mübadiləsi göstəricilərinin yaxşılaşmasına şərait yaradır və bunun nəticəsində xəstələrin həyat keyfiyyəti də əhəmiyyətli dəyişikliklərə uğrayır.

Açar sözlər: dissirkulyator ensefalopatiya, tibbi reabilitasiya, yod-brom vannaları, dərin ossilyasiya üsulu

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, медицинская реабилитация, йодобромные ванны, метод глубокой осцилляции – Хивамат-терапия

Key words: discirculatory encephalopathy, medical rehabilitation, iodine-bromine baths, deep oscillation method – “Hivamat-therapy”

Великанов Д.И.¹, Цогоев А.С.², Серебряков А.А.³, Черевашенко Л.А.¹, Бобрик Ю.В.⁴,
Гайдамака И.И.⁵, Столяров А.А.⁵

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ В АМБУЛАТОРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

¹Северо-Кавказский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, отдел восстановительной неврологии филиала Пятигорского научно-исследовательского института курортологии в г. Пятигорске, Россия; ²Кафедра психиатрии с неврологией, нейрохирургией и медицинской реабилитацией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ, Россия; ³Городская клиническая больница № 1, Краснодар, Россия; ⁴Кафедра лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания Медицинской академии имени С.И. Георгиевского «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; ⁵Кафедра мануальной терапии, лечебной физкультуры и спортивной медицины с курсом курортологии и физиотерапии Института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия

В статье приведены результаты исследования, проведенного с целью оценки эффективности медицинской реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на амбулаторном этапе с применением физических лечебных факторов.

Проведены наблюдения 90 больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, которые методом случайной выборки были распределены в 3 группы: контрольную, где пациенты получали стандартную фармакотерапию (холина альфосцерат, ацетилкарнитин); сравнения – где пациентам дополнительно были назначены йодобромные ванны и основную, где в дополнение к лечению в группе сравнения пациенты получали переменное импульсное низкочастотное электростатическое поле высокой напряженности (метод глубокой осцилляции – «Хивамат-терапию»). Контролем эффективности служили: динамика нейропсихологических показателей, церебральной гемодинамики, липидного обмена, оценка качества жизни.

Статистический анализ клинических, биохимических, нейрофизиологических показателей в непосредственном и отдаленном периодах после реабилитационного лечения показал, что включение физических лечебных факторов в программы 3-го /амбулаторного/ этапа медицинской реабилитации обеспечивает достоверно значимое ($p < 0,05$) улучшение нарушенных функций организма (психоэмоционального статуса, когнитивных функций, мозгового кровотока, липидного обмена), результатом чего является существенное улучшение качества жизни. Полученные нами результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей, занимающихся вопросами физической и реабилитационной медицины.

Цереброваскулярные заболевания остаются важной социально значимой патологией. Поэтому, несмотря на достижения отечественной и зарубежной медицины, продолжается поиск новых эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации для предотвращения острых и преходящих нарушений мозгового кровообращения [1, 2]. Основными направлени-

ями ведения данной категории пациентов являются: улучшение перфузии головного мозга, коррекция когнитивных нарушений, эмоциональных и поведенческих расстройств [3, 4]. При этом известно, что проведение лечебно-реабилитационных мероприятий при начальных формах заболевания существенно отодвигает развитие когнитивных и поведенческих, двигательных

(в том числе вестибулоатактических), а также ликворо-гипертензионных расстройств [2].

Особая роль в лечении ранних форм цереброваскулярной патологии отводится немедикаментозным методам терапии. Ученые Пятигорского научно-исследовательского института курортологии доказали, что включение в программы санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации физических лечебных факторов при различной хронической патологии, в том числе при цереброваскулярных заболеваниях, обеспечивает достоверно значимое повышение терапевтической эффективности [6-8]. Так, в исследовании Е.В.Владимирского и соавт. (2019) было показано, что комплексное применение фармакопрепаратов и сульфидной бальнеотерапии больным дисциркуляторной энцефалопатией оказывает положительное влияние на нейропротективные процессы, обеспечивая улучшение когнитивного статуса пациентов [9]. Рядом авторов показано регулирующее влияние йодобромной бальнеотерапии на кровоснабжение головного мозга, состояние психоэмоционального статуса, процессы адаптации у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией [10-12].

В последние годы были разработаны новые физиотерапевтические методики, к которым относится импульсное низкочастотное электростатическое поле, обладающее доказанным обезболивающим, антиспастическим и противоотечным лечебными эффектами, а также оказывающее позитивное воздействие на трофику тканей [13, 14].

С целью оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий при цереброваскулярных заболеваниях представляет интерес изучение использования указанных физических лечебных факторов в реабилитационных программах данного контингента на амбулаторном этапе.

Целью данного исследования являлась оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на амбулаторном этапе с применением физических лечебных факторов.

Материал и методы исследования. В рамках открытого рандомизированного проспективного контролируемого научного исследования на базе Городской клинической больницы № 1 г. Краснодара были проведены наблюдения 90 больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, в возрасте 40-65 лет (средний возраст $58,4 \pm 3,46$ года). Критерии включения в исследование: пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии; возраст от 40 до 65 лет; артериальная гипертензия I степени; дислипидемия, когнитивные расстройства легкой и умеренной степени, информированное добровольное согласие; согласие на обработку персональных данных. Критерии невключения в исследование: демиелинизирующие заболевания; деменция и другие психические заболевания; имеющиеся в анамнезе острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения и острый коронарный синдром; соматические заболевания в острой фазе. Критерии исключения из исследования: отказ от участия в исследовании; обострение сопутствующих хронических заболеваний.

Больные были случайным образом разделены на 3 клинические группы, статистически сопоставимые по возрасту, полу, тяжести и давности заболевания, основным клиническим проявлениям, неврологическому статусу, что говорит о правомерности их сопоставления при сравнении лечебных групп. В контрольной группе 30 пациентов получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями на фоне коррекции модифицируемых факторов риска: регулярную физическую аэробную нагрузку (10000 шагов, 5 раз в неделю), когнитивный тренинг (3 раза в неделю, по 30 минут), нейрометаболическую фармакотерапию – холина альфосцерат (глиатилин) 400 мг, по 2 капсулы утром и 1 капсулу в обед и ацетилкарнитин (карнитетин) 295 мг, по 1 капсуле 3 раза в день. В группе сравнения 30 человек получали дополнительно ванны с йодобромной водой (при концентрации I – 10 мг/л, Br – 30 мг/л, температуре – 36-37°C, экспозиции – 10-15 минут, на курс – 12 ванн, через день). В основной группе 30 пациентам в дополнение к лечению в группе сравнения было назначено физиолечение: переменное импульсное низкочастотное электростатическое поле высокой напряженности аппаратом «Hivamat-200» (Германия) – метод глубокой осцилляции (импульсного низкочастотного электростатического поля – Хивамат-терапия) на субокципитальную, синокаротидную и «воротниковую» зоны ручным аппликатором частотой от 15 до 160 Гц, при соотношении длительности им-

пульса и паузы – 1:1 (режим 3), интенсивностью – 50%, продолжительностью – 15 минут, 12 процедур, через день. Курс медицинской реабилитации составил 6 недель.

Для контроля эффективности проведенной медицинской реабилитации пациентам было проведено исследование гемодинамики по брахиоцефальным артериям и венам методом ультразвуковой доплерографии на аппарате ULTIMA Pro (Украина). Липидный профиль оценивался по уровню общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination), Монреальский когнитивный тест (Montreal Cognitive Assessment) и Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) использовались для анализа когнитивного статуса и психологического состояния пациентов. Оценку качества жизни пациентов проводили с использованием опросника качества жизни «Health Status Survey SF-36». Отдаленные наблюдения изучались через 12 месяцев.

Для статистической обработки результатов исследования применяли программу STATISTICA 10.0. Сравнение данных проводили по непараметрическому критерию Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей, уровень статистической значимости – $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Посиндромная оценка клинических неврологических проявлений до и после проведенных реабилитационных мероприятий показала,

что при применении на фоне нейропротекторной фармакотерапии йодобромных ванн и «Хивамат-терапии» в основной группе частота улучшения в среднем составила 76,4%, что было достоверно значимо ($p < 0,05$) выше по отношению к динамике данных показателей в контрольной группе в 53,7% случаев по шкалам «Краниалгия», «Вестибулоатаксия» и «Когнитивные нарушения» (таблица 1). В группе сравнения редукция неврологических проявлений отмечалась в 66,9% случаев.

При включении в реабилитационные программы физических лечебных факторов отмечалось и существенное улучшение показателей кровоснабжения головного мозга, что представлено на рисунке 1: статистически значимое усиление линейной скорости кровотока (при исходных показателях, соответствующих условным возрастным нормативам как в каротидном, так и вертебро-базилярном бассейнах) по данным ультразвуковой доплерографии по средней мозговой артерии зарегистрировано у 22% больных контрольной группы, у 26% – группы сравнения и у 40% больных основной группы; у 23% пациентов контрольной группы, 27% группы сравнения и 33% основной группы улучшился кровоток по позвоночной артерии; увеличение линейной скорости кровотока по основной артерии произошло у 23% па-

Таблица 1. Динамика выраженности неврологических синдромов у больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии

Показатели	Контрольная группа, n=30		Группа сравнения, n=30		Основная группа, n=30	
	до абс. (%)	после абс. (%)	до абс. (%)	после абс. (%)	до абс. (%)	после абс. (%)
Краниалгия	28 (93,3%)	12 (40%)*	28 (93,3%)	8 (26,7%)*	29 (96,7%)	6 (20%)*"
Вестибулоатаксия	25 (83,3%)	14 (46,7%)*	25 (83,3%)	11 (36,7%)*	26 (86,7%)	8 (26,7%)*"
Внутричерепная гипертензия	14 (46,7%)	9 (30%)	14 (46,7%)	7 (23,3%)	14 (46,7%)	5 (16,7%)*
Церебрастения	29 (96,7%)	10 (33,3%)*	29 (96,7%)	7 (23,3%)*	30 (100%)	5 (16,7%)*
Когнитивные нарушения	27 (90%)	12 (40%)*	28 (76%)	8 (26,7%)*	28 (76%)	6 (20%)*"

Прим.: достоверность различий до и после проведения лечения * – $p < 0,05$; между основной и группой контроля " – $p < 0,05$.

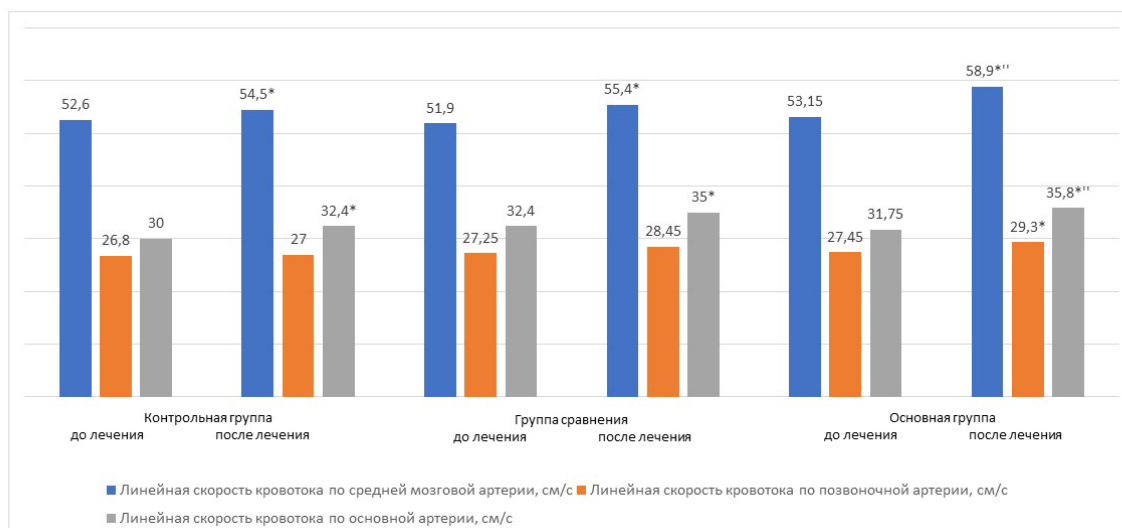


Рис. 1. Динамика основных доплерографических показателей кровотока у больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии

*Примечание: достоверность различий до и после проведения лечения * – $p < 0,05$; между основной и группой контроля ** – $p < 0,05$.*

циентов – контрольной группы, 27% – группы сравнения и у 30% – основной группы.

Под влиянием проведенного реабилитационного лечения отмечена существенная положительная динамика показателей психологического тестирования (таблица 3). Так, под влиянием проведенного лечения в основной группе в 90% случаев по Монреальскому когнитивному тесту отмечено улучшение когнитивных функций (внимания, концентрации, ориентации, управляющих функций) в среднем на 31,4% ($p < 0,01$), тогда как в группе сравнения улучшение отмечалось в 77% случаев на 21,5% ($p < 0,05$), в контрольной группе отмечалась положительная тенденция у 77% пациентов.

Расчет статистических показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии демонстрировал снижение личностной и реактивной тревожности: на 14,3% в контрольной группе ($p < 0,05$), на 14,5% – в группе сравнения и на 31,5% ($p < 0,05$) в основной группе.

Для подтверждения выводов об эффективности терапии в отдаленном периоде проведено исследование качества жизни, которое показало улучшение физического и психического здоровья по всем

шкалам в основной группе и группе сравнения статистически значимо выше показателей группы контроля. Так, повышение показателя суммарного измерения физического здоровья у пациентов основной группы отмечалось на 20% ($p < 0,05$), группы сравнения – на 14%, психологического здоровья – на 41% ($p < 0,05$) и 38% ($p < 0,05$), соответственно, при четкой тенденции к улучшению данных параметров в группе сравнения (таблица 2).

Обсуждение. В ходе исследования еще раз констатировано, что включение природных и преформированных физических факторов в лечебно-реабилитационные программы способствует оптимизации терапевтических мероприятий. Применение адекватной фармакотерапии, оказывающей нормализующее воздействие на кровоснабжение и метаболизм головного мозга – (холина альфосцерата – глиатилина и ацетилкарнитина – карнитетина), способствовало улучшению когнитивных функций (зрительно-конструктивных/ исполнительных навыков, отсроченного воспроизведения, внимания, ориентации). Йодобромные ванны, обеспечивающие нормализацию тормозно-возбудительных процессов в коре головного мозга, стимуляцию процессов репаративной регенерации способствовали

**Таблица 2. Динамика показателей психологического тестирования
у больных дисциркуляторной энцефалопатией I стадии**

Показатели (М, min-max)	Контрольная группа, n=30		Группа сравнения n=30		Основная группа n=30	
	до	после	до	после	до	после
Монреальский когнитивный тест						
Зрительно-конструктивные / исполнительные навыки	4,2 [4,0-4,8]	4,5 [4,2-4,9]*	4,4 [4,2-4,8]	4,8 [4,1; 4,9]*	4,1 [4,0; 4,7]	4,9 [4,8;5,0]*
Отсроченное воспроизведение	3,1 [2,8-3,8]	3,5 [3,1-4,3]	3,0 [2,9-3,7]	4,1 [2,9-4,7]*	3,1 [3,04-4,2]	4,8 [4,1-4,9]* "
Внимание	4,1 [3,3-4,4]	5,2 [4,1-5,5]*	4,0 [3,5-4,7]	5,4 [4,7-5,6]*	4,2 [3,8-4,8]	5,8 [4,9-6,0]*
Ориентация	5,2 [4,4-5,5]	5,5 [5,1-5,6]	5,0 [4,7-5,2]	5,3 [5,0-5,7]	5,1 [4,8-5,3]	5,8 [5,2-6,0]*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии						
Личностная тревожность	48,0 [47,0-49,0]	40,0 [40,0-2,0]*	50,0 [48,0-50,0]	43,0 [42,0-44,0]*	48,5 [48,0-52,0]	30,0 [29-32,0] *"
Реактивная тревожность	50,0 [49,0-52,0]	44,0 [40,0-48,0]*	51,0 [50,0-52,0]	44,0 [42,0-46,0]*	51,0 [50,0-52,0]	38,5 [38,0-40,0]*"
Опросник качества жизни «Health Status Survey SF-36»						
Суммарное измерение физического здоровья	44,5 [43,1-45,8]	48,2 [46,4; 48,8]*	42,8 [40,9-44,1]	48,9 [46,6-49,4]*	42,9 [41,5-49,8]	51,7 [46,7-55,4]*
Суммарное измерение психического здоровья	33,9 [31,9-35,1]	43,4 [41,1; 45,4]*	34,7 [32,2-34,3]	47,9 [42,9-48,1]*	34,5 [31,9-35,1]	48,7 [44,9-50,1]*

Прим.: достоверность различий до и после проведения лечения * – $p < 0,05$; между основной и группой контроля " – $p < 0,05$.

улучшению психоэмоционального статуса пациентов. Применение Хивамат-терапии (метода глубокой осцилляции) на основе переменного электростатического поля у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией способствовало улучшению перфузии головного мозга, в том числе за счет симпатолитического действия на нервно-мышечные структуры, шейные узлы и сплетения, уменьшения венозной дисгемии.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, занимающихся вопросами физической и реабилитационной медицины. Положи-

тельное влияние Хивамат-терапии (импульсного низкочастотного электростатического поля) на различные патогенетические механизмы хронических неинфекционных заболеваний у детей было констатировано в работе А.Н. Разумова и соавт. (2019). При этом улучшение общей физической работоспособности у детей даже в отдаленном периоде наблюдения объясняется авторами улучшением тканевого кровотока и кровоснабжения под воздействием Хивамат-терапии [16]. В исследовании J. Ziemska et al. (2019) приведены данные о высокой терапевтической эффективности бальнеотерапии, особенно при сочетании с

климатотерапией, проявляющейся в виде сокращения сроков лечения [17]. S. Chelleschi et al. (2020) были определены противовоспалительный, антиоксидантный, хондропротекторный и иммуносупрессивный эффекты сульфидной бальнеотерапии на клеточном уровне (воздействие на кератиноциты, хондроциты и клетки периферической крови) при патологии костно-мышечной системы и кожи в эксперименте [18].

В целом, высокая эффективность разработанной нами методики медицинской реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии, в первую очередь, обеспечивается за счет интеграции фармакологических и биологических эффектов используемых лечебных факторов, во-вторую – их способностью воздействовать на несколько патогенетических механизмов патологического процесса, в третью – усилением под их воздействием фармакологического потенциала лекарственных препаратов и в четвертую – мини-

мумом их побочных нежелательных реакций. Особенно это касается лиц старших возрастных групп с коморбидной патологией, к которым относится и наблюдаемая нами когорта пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Таким образом, разработанный нами лечебный комплекс обеспечивает редукцию вестибулоатактических, ликворо-гипертензионных, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, улучшение перфузии головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, результирующим чего является существенное улучшение качества их жизни. Включение в программы медицинской реабилитации пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии на амбулаторном этапе физических лечебных факторов способствует существенному повышению эффективности реабилитационных мероприятий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Skvortsov V.V., Gavrilenko E.V., Sultanova YU.A., Demyashchenkova A.O. Discirkulyatornaya encefalopatiya v klinicheskoy praktike [Dyscirculatory encephalopathy in clinical practice] // Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirohirurgii [Bulletin of neurology, psychiatry and neurosurgery], - 2020. - №2. - p. 74-79.
2. Kadykov A.S., Manvelov L.S., SHahparonova N.V. Hronicheskie sosudistye zabolevaniya golovno mozga. Discirkulyatornaya encefalopatiya [Chronic vascular diseases of the brain. Encephalopathy]: monografiya. – Moscow.: GEOTAR-MEDIA, 2018. – 288 p.
3. Smetneva N.S., Goloborodova I.V., Popkova A.M., Samojlova N.V., Igonina N.P., SHatrova G.V., Panevin T.S. Terapiya kognitivnyh narushenij pri hronicheskoy ishemii golovno mozga v obshchey-rachebnoy praktike [Therapy of cognitive impairments in chronic cerebral ischemia in general practice] // RMZH [Russian medical journal], - 2018. - vol. 26. - №7. - p. 15-22.
4. Levin O.S., CHimagomedova A.SH. Kognitivnye narusheniya pri discirkulyatornoj encefalopatii [Cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy] // Psihiatriya [Psychiatry], - 2018. - № 2 (78). - p. 158-166.
5. Kamchatnov P.R., CHugunov A.V., Osmaeva Z.H., Minaev D.P. Hronicheskie cerebrovaskulyarnye zabolevaniya: vozmozhnosti terapii [Chronic cerebrovascular diseases: treatment options] // Consilium Medicum, - 2019. - vol. 21. - № 2. - p. 102-107.
6. Efimenko N.V., Kajsinova A.S., Timofeev A.V., Paramonova E. M., Satyshev O.V. Kurortnoe lechenie bol'nyh s utyazhelennymi formami gastroduodenal'noj patologii [Spa treatment of patients with severe forms of gastroduodenal pathology] // Citokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation]. - 2011. - vol. 10, № 2. - p. 94-95.
7. Kosyakova L.S., Kajsinova A.S., Ledovskaya T.I., Hubieva F.H., Velikanov D.I. Mezodiencefal'naya modulyaciya v sanatorno-kurortnom lechenii sotrudnikov himicheskoy promyshlennosti s hronicheskoy cerebrovaskulyarnoy nedostatochnost'yu [Mesodiencephalic modulation in the spa treatment of employees of the chemical industry with chronic cerebrovascular insufficiency]// Kurortnaya medicina [Resort medicine]. - 2019. - № 2. - p. 33-41.
8. Ujba V.V., Kazakov V.F., Efimenko N.V., Kajsinova A.S., Kolbahova S.N., Gluhov A.N. Perspektivy tekhnologij medicinskoj rehabilitacii na sanatornokurortnom etape [Prospects for medical rehabilitation

technologies at the sanatorium-resort stage] // Kurortnaya medicina [Resort medicine]. - 2017. - № 4. - p. 3-10.

9. Vladimirskij E.V., Karakulova YU.V., Cepilov S.V. Dinamika pokazatelej kognitivnoj sfery i nejrotroficheskikh faktorov v processe bal'neoterapii pri discirkulyatornoj encefalopatii [Dynamics of indicators of the cognitive sphere and neurotrophic factors in the process of balneotherapy in discirculatory encephalopathy] // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury [Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy], - 2019. - vol. 96. - № 2. - p. 4-10.
10. Pavlova O.V. Rasstrojstva psihoemocional'noj sfery u pacientov s hronicheskoj ishemiej golovnog mozga i ih lechenie v usloviyah sanatoriya [Disorders of the psychoemotional sphere in patients with chronic cerebral ischemia and their treatment in a sanatorium] // V sbornike: Sovremennye metody medicinskoj reabilitacii v praktike vrachej razlichnyh special'nostej. Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii, posvyashchennoj 35-letiyu AO "Sanatorij "CHuvashiyakurort". Pod redakciej L.M. Karzakovoj. - 2019. - p. 103-109.
11. Sanatorno-kurortnoe lechenie: nacional'noe rukovodstvo [Spa Treatment: A National Guide]. Ed. by AN Razumov, VI Starodubov, GN. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2021.
12. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina: nacional'noe rukovodstvo [Physical and Rehabilitation Medicine: National Guidelines]. Ed. by GN. Ponomarenko. M.: GEOTAR-Media, 2020.
13. Mkrtchyan A.M., Nastyukov V.V., Gusov R.M. Impul'snoe nizkochastotnoe elektrostatičeskoe pole v sanatorno-kurortnom lechenii rabotnikov plavsostava, bol'nyh močekamennoj bolezn'yu [Pulsed low-frequency electrostatic field in the spa treatment of shipboard personnel with urolithiasis] // Kurortnaya medicina [Resort medicine], - 2021. - № 1. - p. 85-91.
14. Korchazhkina N.B., Mihajlova A.A., Kolgaeva D.I., Kovalev S.A., Rzhetskij V.S. Obosnovanie vključeniya impul'snogo nizkochastotnogo elektrostatičeskogo massazha v kompleksnye lečebnye i reabilitacionnye programmy [Rationale for the inclusion of impulse low-frequency electrostatic massage in complex treatment and rehabilitation programs] // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya [Physiotherapy, balneology and rehabilitation], - 2019. - vol. 18. - № 3. - p. 191-194.
15. Разумов А.Н., Погонченкова И.В., Хан М.А., Лян Н.А., Вахова Е.Л., Микитченко Н.А. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля в педиатрии [Application of a pulsed low-frequency electrostatic field in pediatrics] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры [Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy]. - 2019. - vol. 96 (1). - p. 55-62.
16. Ziemska J., Szynal T., Mazańska M., Solecka J. Natural medicinal resources and their therapeutic applications // Rocz Panstw Zakl Hig. - 2019. - Vol. 70 (4). - P. 407-413.
17. Chelleschi S., Gallo I., Tenti S. A comprehensive analysis to understand the mechanism of action of balneotherapy: why, how, and where they can be used? Evidence from in vitro studies performed on human and animal samples // Int. J. Biometeorol. - 2020. - Vol. 64 (7). - P. 1247-1261.

Velikanov D.I.,¹ Tsogoev A.S.,² Serebryakov A.A.,³ Cherevashchenko L.A.,¹ Bobrik Yu.V.,⁴ Gaydamaka I.I.⁵, Stolyarov A.A.⁵

EFFICIENCY OF USE OF PHYSICAL TREATMENT FACTORS IN AMBULATORY MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

¹North-Caucasian Federal Scientific and Clinical Center of Federal Medical and Biological Agency, Department of reconstructive neurology, a branch of Pyatigorsk Research Institute of Resort Study, Pyatigorsk, Russia; ²Department of Psychiatry with Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation of Federal State Budgetary Educational Institution «North Ossetian State Medical Academy», Vladikavkaz, Russia; ³State Budgetary Healthcare Institution «City Clinical Hospital №1 of Krasnodar» of the Ministry of Healthcare of the Krasnodar Territory, Russia; ⁴S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of Therapeutic Physical Education and sports medicine, physiotherapy with a physical training course, Simferopol, Russia; ⁵Department of Manual Therapy, Physical Therapy and Sports Medicine with a course of balneology and physiotherapy, Institute of Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution "Stavropol State Medical University", Stavropol, Russia

Summary. The article presents the results of a study carried out to assess the effectiveness of medical rehabilitation of patients with discirculatory encephalopathy at the outpatient stage using physical therapeutic factors.

90 patients with stage I discirculatory encephalopathy were observed. They were randomly assigned into 3 groups: the control group, where the patients had a standard pharmacotherapy (choline alfoscerate and acetyl carnitine); the group of comparison where the patients were additionally prescribed iodine-bromine baths and the main group where in addition to the treatment in the group of comparison, the patients underwent an alternating pulsed low-frequency electrostatic field of high tension (deep oscillation method, “Hivamat-therapy”). The efficiency control was the dynamics of indicators of Doppler ultrasound, electroencephalography, lipid metabolism, psychological testing, and quality of life.

Statistical analysis of clinical, biochemical, neurophysiological indicators in the immediate and long-term periods after rehabilitation treatment showed that the inclusion of physical therapeutic factors in the programs of the third outpatient stage of medical rehabilitation provides a reliably significant ($p < 0.05$) restoration of disordered body functions (psychoemotional status, cognitive functions, cerebral blood flow, lipid metabolism), the result of which is a significant improvement in the quality of life. The results obtained by us are consistent with the data of national and foreign researchers involved in physical and rehabilitation medicine.

Автор для корреспонденции:

Череващенко Любовь Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научного отдела восстановительной неврологии Пятигорского научно-исследовательского института курортологии филиала ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Пятигорске, Пятигорск, Россия

E-mail: elenasoboleva2005@yandex.ru

Əhmədov E.T., Cəfərov M.Ə., Quliyev A.H., Qurbanəliyeva Q.İ.

GİCGAH-ÇƏNƏ OYNAĞININ OSTEOARTROZLARININ MÜALİCƏSİNDƏ
XONDROKSİLİN TƏTBİQİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin Ağız və üz-çənə cərrahiyyəsi kafedrası, Bakı

Məqalədə gicgah-çənə oynaqının osteoartrozu olan xəstələrin müalicə kompleksinə xondroksil preparatının əlavə edilməsinin effektivliyi haqqında məlumat verilmişdir. 70 xəstə (50 qadın, 20 kişi) üzərində aparılmış müşahidələr göstərmişdir ki, xondroksil preparatı ilə müalicədən sonra gicgah-çənə oynaqının hərəkətliliyi bərpa olunur, ağızın açılması və çənənin hərəkətliliyi yaxşılaşır, çeynəmə və nitq qabiliyyəti normallaşır. Müəlliflər müalicə kompleksinə əlavə edilən xondroksilin təsirindən sağalmanın sürətlənməsini və xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasını preparatın oynaqdaxili metabolizm proseslərinə tənzimədi təsiri ilə izah edirlər.

Açar sözlər: gicgah-çənə oynaqı, osteoartroz, xondroksil

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, остеоартроз, хондроксил

Key words: temporomandibular joint, osteoarthritis, chondroxil

Oynaq xəstəliklərindən ən geniş yayılanı osteoartrozlardır. Osteoartroz zamanı oynaq qığırdağı, subxondral sümük, sinovial qışa, bağlar, kapsula və oynaqətrafi toxumalar zədələnir. Tədqiqatlar göstərmişdir ki, bu proses təkcə yaşla bağlı dəyişikliklərlə əlaqədar olmayıb, gənc və orta yaşlı şəxslərdə də müşahidə edilir [1].

Gicgah-çənə oynaqı xəstəliklərinin diaqnostikası və müalicəsi stomatologiyanın, xüsusən də ağız və üz-çənə cərrahiyyəsinin müasir aktual problemlərindən biri olaraq qalır. Bu oynaqın patologiyalarının diaqnostikası və müalicəsi çox çətin və mürəkkəb kompleks prosesdir [2-4].

Bu patologiyalar arasında gicgah-çənə oynaqının osteoartrozları klinikasına, diaqnostikasına və kompleks müalicə taktikasına görə digər patologiyalardan kəskin fərqlənir [5-7]. Patologiya xəstələrdə çənənin hərəkət məhdudluğuna, gicgah-çənə oynaqı nahiyyəsində ağrılara, krepitasiyaya, sürtünmə, xırçıltı və küy yaranmasına, qida qəbulu, çeynəmə və danışq funksiyalarının pozulmasına və psixosomasiyalı gərginliyə səbəb olur. Bu vəziyyətin qarşısının alınmasında əsas amil xəstələrin vaxtında həkimə müraciət etməsidir. Çox təəssüf ki, xəstələr çox gecikmiş və ağır klinik

vəziyyətdə müraciət edirlər. Bu da müalicə prosesini çətinləşdirir. Xəstəliyin erkən dövründə diaqnozun erkən qoyulmaması və kompleks müalicənin aparılmaması xəstələrdə klinik göstəricilərlə yanaşı, oynaqdaxili ağır biokimyəvi dəyişikliklərlə də nəticələnir [2].

Gicgah-çənə oynaqında sklerozlaşdırıcı və deformasiyaedici osteoartroz olan xəstələrdə müalicə taktikası hər bir xəstədə fərdi qaydada seçilməlidir. Bu vaxt xəstəliyin tədrici gedişatının bütün xüsusiyyətləri, xəstənin fərdi xüsusiyyətləri – yaşı, yanaşı gedən xəstəliklər və onların müalicəsi, medikamentoz vasitələrin xüsusiyyətləri mütləq nəzərə alınmalıdır. Müalicə taktikası əsasən oynaqda patoloji dəyişikliklərin qarşısının alınmasına və oynaq başının oynaq çuxurunda maneəsiz hərəkətinə yönəldilməlidir. Burada əsas amillər iltihabı və destruktiv-degenerativ amillərin aradan qaldırılmasından, oynaqın hərəkətinin tam yaxşılaşdırılmasından ibarətdir [8-10].

Gicgah-çənə oynaqının sklerozlaşdırıcı və deformasiyaedici osteoartrozlarının kompleks müalicəsində medikamentoz, ortopedik, fizioterapevtik və cərrahi müalicə üsulları tətbiq edilir [2, 5, 9].

Lakin bizim klinik müşahidələrimiz göstərir ki, müxtəlif müalicə üsullarının qeyri-

sxematik, plansız tətbiqi və çoxsaylı medikamentoz arsenalın olması bu xəstələrin müalicə prosesinə neqativ təsir göstərir. Gicgah-çənə oynaqının osteoartrozlarının müalicəsində qazanılmış uğurlara baxmayaraq, problem öz aktuallığını saxlamaqdadır.

Tədqiqatın məqsədi gicgah-çənə oynaqının osteoartrozunun müalicəsində xondroprotektiv təsirə malik – xondroksil preparatının tətbiqinin nəticələrini araşdırmaqdan ibarət olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat 2019 və 2021-ci illərdə gicgah-çənə oynaqının sklerozlaşdırıcı və deformasiyaedici osteoartrozu diaqnozu ilə ATU-nun Tədris Cərrahiyyə Klinikasının üz-çənə cərrahiyyəsi şöbəsində müalicə edilmiş 70 xəstəni əhatə edir. Xəstələrin yaşı 16-45 yaş aralığında olub. 70 xəstədən 50-si qadın və 20-si kişi idi. Göründüyü kimi, müalicə edilən qadınların sayı kişilərdən 2,5 dəfə çox olmuşdur. Əlavə olaraq qeyd etmək lazımdır ki, xəstələrin çoxu 30 yaşa qədər olan şəxslərdən ibarət olub. Bu da gicgah-çənə oynaqının osteoartrozlarının gənc yaşlarda da rast gəlməsini təsdiqləmişdir. Əvvəlcə xəstələrdə anamnestik məlumat toplanılıb. Lokal diş-çənə sisteminin müayinəsi yerinə yetirilib. Ənənəvi klinik-laborator müayinədən sonra xəstələrdə şüa diaqnostikası metodlarından ortopantomogramın 7-ci proqramı və maqnit-nüvə rezonans müayinəsi aparılıb. İltihabın aktiv faza göstəriciləri və patoloji seroloji proteinlər aydınlaşdırılıb. Xəstələr audiometrik müayinə olunub. Beynəlxalq diaqnostik meyarlardan Amerika Revmatoloqlar Kollegiyasının yaxşılaşma meyarlarını araşdırma zamanı tətbiq etmişik. Buna uyğun olaraq xəstələrdə aşağıdakı parametrlər öyrənilib:

- ağrılı oynaqların sayı;
- şişkin oynaqların sayı;
- həkimin fikrinə görə çənənin hərəkət aktivliyinin qiymətləndirilməsi;
- xəstənin fikrinə görə çənənin hərəkət aktivliyinin qiymətləndirilməsi;
- ağrının qiymətləndirilməsi;
- əmək qabiliyyəti pozulmuş günlərin sayı;
- eritrositlərin çökmə sürəti, C-reaktiv zülal.

Sonra isə xəstələrin periferik qanında elastaza fermentinin aktivliyi dinamik olaraq təyin edilib. Kompleks müalicədə xəstələr göstərişə əsasən revmatoloqlar, ortodont-stomatoloqlar və nevropatoloqlar tərəfindən konsultasiya ediliblər.

Biz ilk dəfə olaraq gicgah-çənə oynaqının sklerozlaşdırıcı və deformasiyaedici osteoartrozlarının kompleks müalicəsində bazis terapevtik vasitə kimi xondroksil preparatını tətbiq etmişik. Xondroksil preparatının tərkibi qlükozamin-sulfat, xondroitin-sulfat və metilsulfonilmetandan ibarət-

dir. Bildiyimiz kimi qlükozamin-sulfat və xondroitin-sulfat oynaqların əsas biostrukturuna daxil olan makromolekulyar birləşmələrdir. Xondroksil xondroprotektiv dərman vasitələrinə aiddir. Preparat xəstələrə gündə 1 həbdən 2 dəfə yemək vaxtı təyin olunub. Müalicə zamanı preparatın əks-göstərişləri və əlavə təsirləri nəzərə alınıb.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi. Kompleks müalicədən sonra effektiv nəticələr əldə olunmuşdur. Belə ki, xəstələrdə müalicədən sonra ağzın açılması zamanı mərkəzi kəsici dişlər arasında məsafə artmış, çənənin hərəkətləri sərbəstləşmiş, danışiq və çeynəmə funksiyaları yaxşılaşmışdır. Küy, krepitasiya xəstələrin 71%-də müşahidə edilmiş, 15%-də isə tam azalmışdır. Oynaqətrafi toxumaların, xüsusən lateral qanadabənzər və çeynəmə əzələlərinin palpasiyası və qidanın qəbulu zamanı ağrı olmamışdır.

Laborator göstəricilərdə də müsbət dəyişikliklər əldə edilmişdir. Elastaza fermentinin aktivliyi xəstələrin periferik qanında nəzərə cərpacaq dərəcədə aşağı düşmüş və eritrositlərin çökmə sürəti, C-reaktiv zülal normaya yaxın olmuşdur. Bütün bu göstəricilər gicgah-çənə oynaqının normal funksional vəziyyətini tam təmin etmiş və oynaqdaxili metabolik proseslər tənzimlənmişdir. Əyanilik üçün aşağıda gicgah-çənə oynaqının osteoartrozu diaqnozu ilə müalicə edilmiş xəstələrdən biri haqqında məlumat veririk.

Xəstə M.N., 38 yaşında, klinikaya hər iki gicgah-çənə oynaqında ağrılar və ağzın açılmasının məhdudlaşması şikayətləri ilə qəbul olunub. Klinik, laborator, rentgenoloji olaraq müayinə edilib və revmatoloqla məsləhətləşdirilib. Gicgah-çənə oynaqının ikitərəfli osteoartrozu və daxili zədələnməsi diaqnozu təsdiqlənib. Kompleks müalicədə xondroksil preparatı təyin olunub. Müalicədən sonra laborator göstəricilər normaya yaxın olmuşdur. Xəstədə ağzın açılması və çənənin hərəkətləri sərbəstləşmiş, çeynəmə və nitq funksiyaları normallaşmışdır. Bu da aparılan kompleks müalicənin effektivliyini göstərmişdir.

Aparılmış müalicənin nəticələrini qiymətləndirmişik. Xəstələrin kompleks müalicəsindən sonra 73%-nin ümumi vəziyyəti yaxşı, 20%-i qənaətbəxş qiymətləndirilmiş və 7%-də isə qeyri-qənaətbəxş olmuşdur. Bu xəstələrdə kompleks müalicədən sonra yaxşılaşma doğru az dəyişiklik olmuşdur.

Kompleks müalicə vaxtı və sonra xəstələrdə xondroksil preparatının qəbulu ilə əlaqədar heç bir ağırlaşma baş verməmişdir. Kompleks müalicədə xondroksil preparatının tətbiqi xəstələrin tez sağlmasına və onların

həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur. Bütün bunlar gicgah-çənə oynaqının osteoartrozu ilə olan xəstələrin müalicəsində xondroksil preparatının tətbiqinin səmərəliliyini təsdiqləmişdir.

References

1. Hochberg M.C. Rheumatology. 7 edition // Elsevier Mosby-2018, 2048 p.
2. Ahmadov E.T. Parogenetic treatment of chronic arthritis and osteoarthritis of the maxillofacial joint. Doctor of Medical Sciences diss abstract, Baku-2014, 41 p. [In Azerb.]
3. Ivanov S.YU., Bekreyev V.V., Grinin V.M. Diagnostika i lecheniye zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Diagnostics and treatment diseases of the temporomandibular joint]. GEOTAR-Media, 2021, 112 p.
4. Guliyev A.V. Metody diagnostiki zabolevaniy VNCHS. Nauchnoye obozreniye [Methods for diagnosing TMJ diseases. Scientific review // Med. nauki [Med. Science], 2017, №2, p.14-18.
5. Broussard J.S. Derangement Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis of the TMJ: Implications diagnosis and management // J.Dent. Clin. of North America, 2005-04, 49 (2): 372-42.
6. Kalladka M., Quek S., Heir G. et al. TMJ osteoarthritis: Diagnosis and Long-Term Conservative Management. A Topik Review // J.Indian Prostodont Soc., 2014, vol.14 (1), p. 6-15.
7. Machon V., Paska J., Hirjak D. Therapy of the osteoarthritis of the TMJ. Abstracts of the 18th Int. Conf. on Oral and Maxillofac. Surg. // Int. J.Oral and Maxillofac. Surg., vol. 36, 11, November 2007, 016.26, p.1068.
8. Sevast'yanov V.I., Dukhina G.A., Grigor'yev A.M. et al. Funktsional'naya effektivnost' biomeditsinskogo kletchnogo produkta dlya regeneratsii sustavnogo khryashcha // Functional efficacy of a biomedical cell product for the regeneration of articular cartilage // Vestn. transplantologii i iskusstvennykh organov [Bulletin of transplantology and artificial organs], 2015, vol. 17, №1, p.86-96.
9. Tarasov I., Yudin D., Nikitin A. et al. Kombinirovannoye lechenie osteoartrroza visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Combined treatment of osteoarthritis of the temporomandibular joint] // Vrach [Doctor], 8, 2016, s.42-45.
10. Durham J., Newton – John T.R., Zakrzewska J.M. Temporomandibular disorders // BMJ, 2015, vol.12, p. 350.

Ахмедов Э.Т., Джафаров М.А., Гулиев А.Г., Гурбаналиева Г.И.

ПРИМЕНЕНИЕ ХОНДРОКСИЛА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗАХ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

*Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургии полости рта Азербайджанского
медицинского университета, Баку*

Резюме. В статье представлена информация об эффективности добавления хондроксила в лечение пациентов с остеоартрозом височно-нижнечелюстного сустава. Наблюдения за 70 пациентами (50 женщин, 20 мужчин) показали, что после лечения хондроксилом подвижность височно-нижнечелюстного сустава восстанавливается, улучшается открывание рта и подвижность челюсти, нормализуется жевание и речь. Авторы объясняют ускоренное восстановление и улучшение качества жизни пациентов после воздействия хондроксила, добавленного в лечебный комплекс, регулирующим действием препарата на внутрисуставные метаболические процессы.

Ahmadov E.T., Jafarov M.A., Quliyev A. H., Qurbanaliyeva Q.I.

**APPLICATION OF CHONDROXIL ON THE TREATMENT OSTEOARTHRITIS
OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT**

The department of Oral and Maxillofacial surgery, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. The article provides information on the effectiveness of adding chondroxil to the treatment of patients with osteoarthritis of the temporomandibular joint. Observations of 70 patients (50 women, 20 men) showed that after treatment with chondroxil, the mobility of the temporomandibular joint is restored, mouth opening and jaw mobility are improved, chewing and speech are normalized. The authors explain the accelerated recovery and improvement in the quality of life of patients after exposure to chondroxil, added to the treatment complex, by regulating the effect of the drug on intra-articular metabolic processes.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Əhmədov Elçin Təyyar oğlu – tibb elmləri doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin Ağız və üz-çənə cərrahiyyəsi kafedrasının professoru, Bakı

E-mail: elcin.67ahmediv@gmail.com

DOI: 10.34921/amj.2021.4.027

Əliyev M.X., Sultanova G.M., Əliyev O.S., Əliyev E.M.,
Hacıyeva S.İ., Əliyeva C.T., Səfəraliyeva L.X.

DIABET OSTEOPENİYASI – ŞƏKƏRLİ DIABETİN GECİKMİŞ AĞIRLAŞMALARININ TƏZAHÜR FORMASI KİMİ

Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrası, Bakı

Məqalədə diabetik osteopeniyanın patogenetik mexanizmləri haqqında müasir ədəbiyyat məlumatlarının xülasəsi təqdim edilmişdir. Təqdim edilmiş məlumatlardan aydın olur ki, diabetik osteopeniyanın patogenezi çoxamilli olsa da, son vaxtlar əksər müəlliflər şəkərli diabet xəstəliyi zamanı sümük toxumasında qlikozilləşmənin son məhsullarının toplanmasına daha çox diqqət yetirirlər. Lakin diabetik osteopatiyanın patogenezinə limfa sisteminin rolu indiyə qədər öyrənilməmişdir. Halbuki məhz limfa sistemi toxumaları toksik təsirli metabolizm məhsullarından təmizləməklə orqanizm üçün əvəzedilməz funksiyaya malikdir. Bununla əlaqədar olaraq, müəlliflər diabetik osteopatiyanın patogenezinə limfa sisteminin rolunun öyrənilməsinin adekvat profilaktika və müalicə üsullarının hazırlanmasında önəmli amil hesab edirlər.

Açar sözlər: şəkərli diabet, sümük metabolizmi, qan, limfa

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболизм костей, кровь, лимфа

Key words: diabetes mellitus, bone metabolism, blood, lymph

Şəkərli diabet (ŞD) xəstəliyi sürətlə yayılmasına, əlillik və ölüm hallarının durmadan artmasına görə bütün dünya səhiyyə sistemi üçün ciddi tibbi-sosial problem yaratmaqla aktuallığını qoruyub saxlamaqdadır [1-2]. ŞD-nin yeni müalicə üsullarının işlənib hazırlanması və klinik praktikaya tətbiq edilməsi xəstələrin yaşama müddətini uzatsa da, həyat keyfiyyətini, çox hallarda isə həyatı proqnozu müəyyənləşdirən, bütün orqan və toxumaların zədələnməsi ilə müşayiət olunan gecikmiş ağırlaşmalarının qarşısını ala bilməmişdir [2, 3]. ŞD-nin gecikmiş ağırlaşmalarının əsasında bir qayda olaraq mikro- və ya makrodamar zədələnmələri durur. Davamlı hiperqlikemiya təsirindən damarlar zədələnir, damardaxili laxtalanma fəallaşır, oksigen və qida maddələrinin toxumalara çatdırılması pozulur, nəticədə diabet angiopatiyalarının müxtəlif təzahür formaları; insult, miokard infarktı, retinopatiya, nefropatiya, aşağı ətrafların qanqrenası, neyropatiya və s. kimi təhlükəli ağırlaşmalar inkişaf edir. Belə ağırlaşmalardan biri də diabet osteopeniyasıdır [4-6]. Məlumdur ki, diabet osteopeniyası istər 1 tip, istərsə də 2 tip ŞD xəstələrində osteoporotik sınıqların inki-

şaf riskini artırmaqla xəstələrin həyat keyfiyyətinin aşağı düşməsində, əlillik və ölümə nəticələnməsində mühüm rol oynayır [7-9]. Bütün bunlar tibbi-sosial əhəmiyyət kəsb edən diabet osteopatiyasının patogenezinin daha dərinə öyrənilməsinə, adekvat profilaktika və müalicə üsullarının işlənib hazırlanmasını tələb edir.

Hələ 1948-ci ildə F. Albright və E. Reifenshtein [10] ŞD ilə sümük kütləsinin itirilməsi arasında əlaqə olduğuna dair fikir bildirmişlər. 1 tip ŞD xəstələrinin sümük toxumasında mineral sıxlığın azaldığını isə ilk dəfə densitometriya vasitəsilə 1976-cı ildə M.E. Levin [11] tərəfindən aparılan tədqiqatlardan aydın olmuşdur. Sonrakı tədqiqatlar göstərmişdir ki, ŞD xəstələrinin 50%-nin sümük toxumasında mineral maddələrin sıxlığı azalır [7;12]. Hazırda sümüyün mineral komponentlərinin itirilməsi və sümük toxumasının sonrakı zədələnməsi birmənalı olaraq ŞD-nin xronik ağırlaşması kimi qəbul edilir [4, 13, 14] və ŞD zamanı yaranan osteopeniyaya ikincili osteoporozun bir forması kimi baxılır [15, 16].

Tibbi ədəbiyyatda ŞD zamanı skeletin zədələnməsi mexanizmləri haqqında fikirlər bir-

mənali deyil. Belə ki, bəzi müəlliflər ŞD zamanı sümüklərin kortikal [17], digərləri isə trabekulyar qatının [18] daha çox zədələnməsini qeyd edirlər. Tədqiqatçıların diabet osteopatiyasının patogenezi haqqındakı fikirlərində də yekdillik yoxdur. Hər şeydən əvvəl onu qeyd etmək lazımdır ki, ŞD zamanı, xüsusilə də metabolik nəzarətin qeyri-qənaətbəxş olması nəticəsində yaranan insulinopeniya osteopeniya və osteoporozun inkişaf etməsinin əsas səbəblərindən hesab edilir [4, 19]. Bu da insulinin orqanizmdə bir sıra mühüm funksiyaları yerinə yetirməsilə izah edilir. Belə ki, insulin güclü anabolik təsir effekti ilə yanaşı, kollagen və hialuron turşusu sintezini stimullaşdırır, skeletin və sümük kütləsinin formalaşmasında iştirak edir [20]. İnsulin aminturşuların və kalsiumun bağırsaqlardan sorulmasını gücləndirməklə sümükləri spesifik zülalların sintezi üçün lazım gələn xırdamolekullu maddələrlə və minerallarla təmin edir və beləliklə, sümük matriksinin sintezini sürətləndirir. Bunlardan əlavə, insulin I insulinəbənzər boy amilinin (İBA-I) sintezinə təsir etməklə də sümük toxumasının əmələ gəlməsində iştirak edir. Onun çatışmazlığı yeni sümüyün yaranmasının və minerallaşmasının ləngiməsinə səbəb olur. İnsulin çatışmazlığı şəraitində osteoblastların fəallığı zəifləyir osteoklastların fəallığı isə, əksinə – yüksəlir. Bütün bunlar sümüklərin rezorbsiyasını gücləndirir [7]. Bu dəyişikliklər qlükokortikoidlərin sekresiyasının güclənməsinə, mənfi azot balansının yaranmasına və sümük zülallarının (sümük matriksinin) azalmasına səbəb olur. Lakin qeyd etmək lazımdır ki, diabet osteopeniyasına tək-cə mütləq insulin çatışmazlığının nəticəsi kimi baxmaq olmaz. Çünki diabet osteopeniyasının patogenezinə, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, sümük toxumasına zədələyici təsir göstərən digər patogen amillər də iştirak edir. Bunlardan insulinopeniya fonunda qanda qlükozanın qatılığının artmasının, yəni qlukoza-toksikliyin birbaşa təsirini xüsusi qeyd etmək lazımdır. Yəni, müəyyən edilmişdir ki, sümük kollagenində (kollagen I) qlükozilləşmənin son məhsullarının (QSM) toplanması sümüklərin osteoklast rezorbsiyasını gücləndirir [21]. ŞD zamanı yaranan osteoporozun mümkün səbəbləri arasında sümüklərin qanla təchizinin pozulması ilə nəticələnən diabet mikroangiopatiyalarına da xüsusi önəm verilir

[22]. Bu zaman sümük toxumasında inkişaf edən iltihab sümüklərin rezorbsiyasını sürətləndirir. Osteopeniyanın inkişaf mexanizmlərindən biri də insulin çatışmazlığı şəraitində D vitamini metabolizminin, bu vitaminin bioloji fəallığının və resepsiyasının pozulmasıdır. Bu, ilk növbədə bağırsaqlardan kalsiumun sorulmasının azalmasına, paratireoid hormonun sekresiyasının və fəallığının artmasına, son nəticədə isə orqanizmdə mənfi azot balansının yaranmasına və sümük toxumasının rezorbsiyasının sürətlənməsinə səbəb olur [23, 24]. Xüsusilə qeyd etmək lazımdır ki, diabet nefropatiyası olan xəstələrin bir qisminin böyrəklərində D vitamininin fəal formasının (kalsitriol) əmələ gəlməsi pozulur [19]. Bütün bunlar bir tərəfdən kalsiumun bağırsaqlardan sorulmasının pozulmasına, digər tərəfdən isə böyrəklər vasitəsilə onun ifrat dərəcədə itirilməsinə [23, 24] və diabet osteopeniyasının daha da dərinləşməsinə səbəb olur.

Son vaxtlar ŞD zamanı sümük toxuması sıxlığının azalmasında QSM təsirindən kollagen liflərinin zədələnməsinin mühüm rolu olması daha geniş müzakirə edilir [4, 25]. Yəni, siçovullar üzərində aparılan eksperimentlərin köməyiylə müəyyən edilmişdir ki, QSM-in qatılığının artması ilə sümüklərin mineral göstəriciləri arasında əks-korrelyasiya əlaqəsi mövcuddur [26, 27]. 2 tip ŞD xəstələrində sümüyün möhkəmliyinin zəifləməsində sümük matriksində kollagenin posttranslyasion qlükozilləşməsi əhəmiyyətli rol oynayır. Məlumdur ki, kollagenin fermentativ tikişləri sağlam şəxslərdə sümük matriksinin normal möhkəmliyini təmin edir, ona plastiklik verir, sümüklərin deformasiyalara dözümlüyünü artırır. Qlükozanın səviyyəsinin artması QSM-in toxumalarda, o cümlədən sümük toxumasında toplanmasına səbəb olur. Kollagendə QSM toplanması qeyri-fermentativ köndələn tikişlərin yaranması ilə nəticələnir. Kollagenin qeyri-fermentativ köndələn tikişlərinin sayının artması matriksin plastikliyini zəiflədir və sümüklər deformasiya zamanı asanlıqla sınırlı dağılır [5, 28]. Yuxarıda qeyd edilən ədəbiyyat məlumatlarının şərhə belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, QSM diabet ağırlaşmalarının inkişafında həlledici əhəmiyyət kəsb edir. Bunu, ŞD zamanı yaranan hiperqlikemiya və oksidləşdirici stress fonunda qanda QSM-in qatılığının kəskin artması da təsdiq edir [29,

30].

Məlumdur ki, ŞD xəstələrində vaxt keçdikcə müxtəlif toxumalarda, o cümlədən sümüklərdə QSM toplanması ilk növbədə sümük yaranmasında iştirak edən hüceyrələrə təsir edir. Qlükozilləşmənin son məhsulları üçün reseptorlar RAGE (receptor for advanced glycation end products) osteoblastlardan və osteositlərdən ekspressiya olunur [30]. ŞD zamanı yaranan hiperqlikemiya isə RAGE reseptorlarının ekspressiyasını gücləndirir [31]. Bunlardan əlavə, hiperqlikemiya və QSM sklerostinin MLO-Y4 osteositəbənzər hüceyrələrdən ekspressiyasını gücləndirirlər [26]. Əksinə, QSM osteoklastların diferensiasiyasını və fəallığını stimulyasiya edən RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa b ligand) ekspressiyasını zəiflədir. Bunlardan əlavə, QSM osteosit və osteoblastların apoptozunu işə salır [26]. Qeyd edilənləri ümumiləşdirərək belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, hiperqlikemiya və QSM osteoblastların diferensiasiyasını və osteositlərdə sklerostinin ekspressiyasını birbaşa və dolayısı ilə gücləndirməklə sümük toxumasının əmələ gəlməsini inhibisiya edir, həmçinin osteositlərdən RANKL ekspressiyasını zəiflətməklə sümüyün remodelləşməsinə zəiflədir [32]. Belə güman edilir ki, sümük remodelləşməsinin zəifləməsi ŞD xəstələrində sümüyün möhkəmliyinin azalmasına səbəb olur. Sağlam şəxslərdə osteoblastlar hesabına sümüyün əmələ gəlməsi ilə osteoklastların əmələ gəlməsi və rezorbsiyaya uğraması arasında yaranan tarazlıq hesabına sümük toxuması daimi yeniləşir. Beləliklə, sümüyün remodelləşməsi pozularsa, QSM təsiri ilə yaranmış qeyri-fermentativ kollagen tikişləri olan köhnə sümük toxuması yeniləşə bilmir, nəticədə sümüyün keyfiyyəti pisləşir. Görünür elə buna görə də diabetik osteopatiyalar daha çox qeyri-qənaətbəxş qlikemik nəzarət edilən ŞD xəstələrində müşahidə edilir. Metabolik kompensasiyanın dərəcəsi ilə sümüklərin demineralizasiyası arasındakı qarşılıqlı əlaqənin olduğu Schwartz A.V., Sellmeyer D.E. [33] və Lecka-Czernik B. [34] və digər tədqiqatçılar da təsdiq edirlər. Beləliklə, yuxarıda qeyd edilən məlumatları ümumiləşdirərək belə bir yekdil fikrə gəlmək olar ki, ŞD zamanı təkcə sümük toxumasının kütləsi deyil, həm də onun arxitektónikası ciddi dəyişikliklərə məruz qalır.

Məlumdur ki, ŞD zamanı sümük metabolizmində inkişaf edən belə dəyişikliklər üzçənə sistemində də baş verir. Dış düşdükdən sonra sümük əsas tezliklə atrofiyaya məruz qalır. Sümüyün rezorbsiyası baş verir. Bu, dental implantların qoyulması işini çətinləşdirir, ağırlaşmaların əmələgəlmə ehtimalını artırır, “yad cismin” qopması təhlükəsi yaradır. ŞD xəstələrində çənə sümüyünə bərkidilmiş implant cümük əsas ilə çətin bitişir. Sağlam insanlarla müqayisədə sümüklərin mineral sıxlığı aşağı olduğu üçün osteointeqrasiya prosesi çətinləşir [35, 36]. Sonuncu, 2 tip ŞD zamanı bir tərəfdən kalsiumun sorulmasının pozulması, digər tərəfdən isə sümük toxumasının rezorbsiyasına səbəb olan osteoklastların fəallaşması ilə izah edilir [37].

Yuxarıda qeyd edilənlər bir daha onu göstərir ki, ŞD zamanı sümük toxumasında baş verən patoloji dəyişikliklərin inkişaf mexanizminin və təzahürlərinin öyrənilməsi istiqamətində bir sıra nailiyyətlər əldə edilsə də, idarə olunan qlikemiya şəraitində belə dəyişikliklərin inkişaf etməsinin səbəbləri və tezliyi haqqında bu vaxta qədər yekdil bir fikir yoxdur. Bütün bunlar diabet osteopeniyasının patogenezinin daha incə mexanizmlərinin öyrənilməsinə və adekvat profilaktika və müalicə üsullarının işlənib hazırlanmasını tələb edir. Əgər nəzərə alsaq ki, diabet osteopeniyasının patogenezinə son vaxtlar sümük toxumasında toplanan QSM-in sümük metabolizminə göstərdiyi zədələyici təsirə daha geniş yer verilir, onda ŞD zamanı hüceyrəarası sahələrdən pozulmuş mübadilə məhsullarının və dağılmış hüceyrə qalıqlarının, sümük sarkoması zamanı isə hətta atipik hüceyrələrin (limfagen metaztaz) daşınmasında və zərərsizləşdirilməsində mühüm rol oynayan [38-41] limfa sisteminin rolunun öyrənilməsi və adekvat limfatrop müalicə və profilaktika üsullarının işlənib hazırlanması böyük maraq doğurur. Məlumdur ki, xəstəliklərin gedişində limfa sisteminin drenaj funksiyasının pozulması zədələnmiş hüceyrə qalıqlarının və toksik mübadilə məhsullarının hüceyrəarası sahələrdə toplanmasına, hüceyrə, orqan və orqanizm səviyyəsində endotoksikozun inkişafına və əsas xəstəliyin daha da ağırlaşmasına səbəb olur [42-46]. Bunu, müalicə kompleksinə limfatrop dərman maddələrinin əlavə edilməsinin xəstəliklərin proqnozuna əlverişli təsiri də

təsdiq edir [47-50]. Lakin bu vaxta qədər diabet osteopatiyasının patogenezinə limfa sisteminin rolu öyrənilməmiş, onun müalicə və

profilaktikasında limfatrop xassəli müalicə vasitələrindən istifadə edilməmişdir.

Ədəbiyyat

1. Dedov I.I., Sestakova M.V. Fenomen «metaboliceskoy pamyati» v prognozirovani riska razvitiya sosudistix oslojneniy pri saxarnom diabete // *Terapevticheskiy arxiv.* — 2015. — T. 87. — №10. — C. 4-10.
2. Popixova E.B., Stepanova T.V., Laqutina D.D., Kiriya T.S., Ivanov A.N. Rol saxarnoqo diabeta v vozniknovenii i razvitiu endotelialnoy disfunkcii // *Problem endokrinologii.* 2020, t. 66, №1, c.47-55.
3. Solun M.N., Kiricuk V.F., Dixt N.I. Naruseniya sistemi hemostaza i antitromboqennoy aktivnosti sosudistoy stenki I ix rol v patogeze diabeticeskix anqiotipiy // *Medicinskie nauki.* 2011, № 2, c. 32-34.
4. Nurullina Q.M., Axmadullina Q.I. Osobennosti kostnoqoo metabolizma pri saxarnom diabete // *Osteoporoz i osteopatii.* — 2017. — T. 20. — №3. — C.82-89. doi: 10.14341/osteo2017382-8
5. Yalockina T.O., Belaya J.E. Nizkotravmatichnie perelomi ikostnoeremodelirovanie pri saxarnom diabete 2 tipa. // *Ojirenie i metabolizm.* 2017. T.14. №. 3, C.11-18.
6. Farlay D, Armas LA, Gineys E et al. Nonenzymatic glycation and degree of mineralization are higher in bone from fractured patients with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):190-195. doi: 10.1002/jbmr.2607
7. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):427–44. doi: 10.1007/s00198-006-0253-4
8. Yamamoto M., Yamaguchi T., Yamauchi M. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of bone mineral density or diabetic complications. *J Bone Miner Res.* 2009;24(4):702-709. doi: 10.1359/jbmr.081207
9. Kurra, S., Siris, E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews,* – 2011. 27 (5), – p. 430-435.
10. Albright, F., Reifenstein, E.C. The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies // – Baltimore: Williams & Wilkins, – 1948. – p. 227.
11. Levin, M.E. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes / M.E. Levin, V.C. Boisseau, L.V. Avoili // *N Engl J Med* – 1976. - № 294 - P. 241-245
12. Tonkix O.S., Zavadovskaya V.D., Kravec E.B., Kulina O.Yu., Shulqaa O.S., Zorkalceva O.P. Osobennosti osteopeniceskoqo sindroma u bolnix saxarnim diabetom 1 tipa // *Bulleten sibirskoy medicini,* 2008, №3, c.28-32
13. Məmmədhasənov R.M., Fətəliyeva G.R., Səfərova S.S. Şəkərli diabet zamanı sümük dəyişikliklərinin intellektual qərar dəstəyi sistemlərinin tətbiqi vasitəsilə skrining diaqnostikası // *Azərbaycan Tibb Universiteti,* 2020, №3, s.49-53
14. Knauerhause A., Hillenbrandt K., Zingler C. et al. Diabetes mellitus increases the risk for osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2004. V. 74 (Suppl. 1). S. 68.
15. Kulikova A.B. Osobennosti kostnoqometabolizma ubolnix saxarnim diabetom, oslojnennim sindromom diabeticeskoystop, i puti ego korrekcii. Diss.k.m.n., Moskva, 2015, 124c.
16. Sichenkov B.B., Doskina E., Kocerqina I.I., Ametov A.S. Saxarniy diabet 2 i osteoporoz. Kompleksniy podxod v borbe s sarkopeniy i neyropaticheskoy bolyu. *Osteoporoz i osteopatii.* 2016; 19(2): 60-61. <https://doi.org/10.14341/osteo2016260-61>
17. Rubin M.P., Cecurin R.E. Diagnosticheskaya cennost densitometrii razlicnix otdelov skeletal pri naruseniyax mineralnoy plotnosti kostnoy tkani // *Osteoporoz i osteopatii.* 2000. - №4. - C.9 - 12.
18. Gardsell P., Johnel O., Nilsson B. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. // *Calcif Tissue Int.* 1991. - №. 49. - P. 90 - 94.
19. Clianik I.A., Egorova D.N., Dzeranova L.K., Piqarova E.A. Korreksiya mineralnix i kostnix naruseniy u pacientki s dlitelno tekusim saxarnim diabetom 1 tipa, polucayusey zamestitelnuyu poecnuyu terapiyu proqramnim hemodializom . *Ojirenie i metabolizm.* 2016;13(2):48-55. <https://doi.org/10.14341/omet2016248-55>
20. Sanches C.P., Vianna A.G.D., Barreto F.C. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetol. Metab. Syndr.,* 2017, 9: 85.
21. Pittas A.G., Lau J., Hu, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2017-29
22. Schwait A.V. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int.* 2003; 73(6): 515-9.
23. Efremenko A.S., Krutikova N.YU. Patolojiya kostnoy tkani u detey endokrinimi zabollevaniyami // *Vyatskiy Medicinskiy Vestnik,* 2021, №1, c. 81-87
24. Ryan ZC., Ketha H., McNulty MS. et al. Sclerostin alters serum vitamin D metabolite and fibroblast growth factor 23 concentrations and the urinary excretion of calcium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(15):6199-204. doi: 10.1073/pnas.1221255110
25. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2010 Feb;21(2):195–214. DOI:

- 10.1007/s00198-009-1066-z.
26. Tanaka K, Yamaguchi T, Kanazawa I et al. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLOY4-A2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;461(2):193-199. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.091
 27. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW et al. Advanced glycation endproducts and bone material strength in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2502-2510. doi: 10.1210/jc.2016-1437
 28. Cipriani C, Colangelo L, Santori R, Renella M, Mastrantonio M, Minisola S and Pepe J (2020) The Interplay Between Bone and Glucose Metabolism. *Front. Endocrinol.* 11:122. doi: 10.3389/fendo.2020.00122
 29. Marushak M.I., Lisnyanska M.V., Krinitska I.Ya. The features of oxidative processes in the wall of small intestine in rats with chronic enterocolitis combined with experimental diabetes// *Azerbaijan Medical Journal*, 2019, №1, p.102-106
 30. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J.* 2017;64:1043-1053. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0323
 31. Ogawa N., Yamaguchi T., Yano S. et al. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 2007;39(12): 871-875. doi: 10.1055/s-2007-991157
 32. Okazaki K, Yamaguchi T, Tanaka K et al. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osteonin expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(4):286-296. doi: 10.1007/s00223-012-9641-2.
 33. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2380-2386. doi: 10.1210/jc.2008-2498
 34. Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10(10):1085-90.
 35. Nikitin V. S., Kapitonova O. P., Antonova I. N. Osobenosti dentalnoy implantacii upacientov s saxarnim diabetom. *Translyatsionnaya meditsina.* 2015; 2 (6): 25–31.
 36. Turkyilmaz I. One-year clinical outcome of dental implants placed in patients with type 2 diabetes mellitus: A case. *Implant Dent* 2010; 19: 323–329.
 37. Matyuta M.A. Dentalnaya implantasiya pri saxarnom diabete II tipa // *Mejdunarodnoystudenceskoy nauchnyvestnik.* – 2016. – № 4-1. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=15840>
 38. Əliyev M.X., Əliyev S.C., Məmmədzadə A.Y., Əliyev E.M., Əliyev O.S., Ağaməliyeva Ü.C., Şahverdiyev H.G., Niftəliyeva S.F., Bərdəlova A.T. Diabetik angiopatiyaların patogenezinə limfa dövrəni pozulmasının damardaxili mexanizmlərinin rolu//*Azərbayc. Tibb Jurnalı*, 2019, №3, s. 77-83.
 39. Aliyev S.D., Mamedzade A.J., Aliyev M.Kh., Huseynova Sh.M., Ahmed-zade U.I. Fibrinolitik lymphostimulation in treatment of diabetic angiopathies// *Bulleten of surgery in Kazakhstan*, 2020, №3, pp.22-27
 40. Levin YU.M., Novikov V. E., Pojilova E. V. Osnovi lecebnoy limfologii. M., Medicina, 1986, 287c.
 41. Mamedov Y.D., Aliev M.X., Niftaliyeva S.F., Panaxi M.A., Alieva D.T., Qaimova V.N., Safaraliyeva L.J.X. Limfodrenajnaya funktsiya peceni pri modelirovaniya saxarnoqo diabeta v usloviyax primeneniya otvara cikoriya// *Alerqologiya i immunologiya*, 2015, t.16, №3, c. 291.
 42. Əliyev M.X., Əliyev O.S., Məmmədzadə A.Y., Əliyev E.M., Niftəliyeva S.F., Ağaməliyeva Ü.C., Şahverdiyev H.G., Bərdəlova A.T. Diabetik angiopatiyaların patogenezinə immun reaktivliyin və toxumaların limfadrenajının pozulmasının əhəmiyyəti // *Azerbaijan Medical Journal*, Bakı, 2019, №2, s.74-80.
 43. Əliyev O.S. Şəkərli diabetin patogenezinə oksidləşdirici stress və hemostazın pozulmasının rolu, onların korreksiyasının diabetik parodontitin profilaktika və müalicəsində əhəmiyyəti//*Sağlamlıq*, Bakı, 2019, № 2, s.18-23
 44. Virenkov Y.E., Xaritonov V.V., Qavrilova A.V. Endolimfateskaya terapiya v kompleksnom lechenii qnoynovospalitelnix i xronicheskix zabolevaniy // *Limfologiya.* - 2013. - № 1. - C. 4-9.
 45. Aliev E.M. Naruseniya svertivaemosti limfi v patogeneze vospalitelnix oslojneniy pereloma nijney celyusti pri saxarnom diabete/ Prof Axunbəylinin 80 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi praktik konfransın materialları. Bakı, 2018, c. 192-193.
 46. Mamedzade A. Y., Aliev M. X., Quseynova S.M., Aqamaliyeva U. D., Axmedzade U.I., Shaxverdiyev Q. Q. Endotialnaya disfunktsiya i naruseniye limfateskoqo drenaja tkaney v patogeneze diabeteskix mikroangiopatiy// *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*, 2020, №1, tom 64, c.91-97
 47. Vasilev N.V. limfoqennoe metastizirovanie sarkom kosti.// *Arxiv patologii*, 2016, №4, c.58-62.
 48. Məmmədov Y.C. Əliyev E.M. Niftəliyeva S.F. Eksperimental şəkərli diabetin emoksipinlə müalicəsinin qan və limfanın damardaxili laxtalanmasına və toxumaların limfadrenajına təsiri.//*ATU-nun yekun elmi konfransının materialları*, Bakı, 2019, s. 267-268
 49. Əliyev S.C., Əliyev S.C., Əliyev C.T. və b. Diabetik angiopatiyaların müalicəsində fibrinolitik limfastimulyasiya// *Azərbaycan Tibb Jurnalı*, 2020, №2, 59-61
 50. Rəqimov I.Q., Esipov A.V. Ispolzovanie lomfotropnoy NO-terapii v lechenii nekotoryx urologicheskix bolezney// *Voenno-meditsinskiy jurnal*, 2019, t.340, №1, c.33-38.

Алиев М.Х., Султанова Г.М., Алиев О.С., Алиев М.Х.,
Гаджиева С.И., Алиева Д.Т., Сафаралиева Л.Х.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОПЕНИЯ – КАК ФОРМА ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

*Кафедра патологической физиологии
Азербайджанского медицинского университета, Баку*

Резюме. В статье представлен обзор литературных сведений о патогенетических механизмах диабетической остеопении. Из представленных сведений видно, что несмотря на многофакторность патогенеза диабетической остеопении, за последнее время исследователи важное место отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования в тканях, в частности, в костной ткани при сахарном диабете. Однако до настоящего времени не изучена роль лимфатической системы в патогенезе диабетической остеопении, которая выполняет важную функцию в организме, очищая ткани от токсичных продуктов нарушенного метаболизма. Все это свидетельствует о целесообразности изучения роли лимфатической системы в патогенезе диабетической остеопении для разработки адекватной профилактики и лечения данного осложнения.

Aliyev M.Kh., Sultanova G.M., Aliyev O.S., Aliyev E.M.,
Haciyeva S. I., Aliyeva C.T., Safaraliyeva L.X.

DIABETIC OSTEOPENIA - THE FORM AS DELAYED EXACERBATIONS OF DIABETES

Department of Pathological Physiology, Azerbaijan Medical University, Baku

Summary. In the article diabetes osteopenia pathogenetic literature information listed. Diabetes osteopenia various factors participate in the pathogenesis and they are the ones who have done so in recent years. During viticulture last in the tissues of the products especially a wide range of bone tissue collection they give space. However by this time diabetes violated in the pathogenesis of osteopenia of exchange products from tissues lymph which plays an important role of the transportation non-investigation of the role of the system especially stressed adequate prevention and for the preparation of treatment measures to carry out research in this direction importance has been noted. That is all in the pathogenesis of diabetic osteopenia in the study of the role of the lymphatic system adequate prevention and treatment methods it requires elaboration.

Müəlliflə əlaqə üçün:

Əliyev Məmməd Xası oğlu – tibb elmləri doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin Patoloji fiziologiya kafedrasının professoru, Bakı, Azərbaycan

E-mail: aliyevev.mamed.76@mail.ru

DOI: 10.34921/amj.2021.4.028

Şamqunova B.A.¹, Kasımova Ye.B.², Bəylərov R.O.³, Zaklyakova L.V.⁴

ANTİSİNTETAZA SİNDROMU

¹Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Hospital terapiya kafedrası, Astraxan, Rusiya; ²Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Fakültə terapiyası kafedrası, Astraxan, Rusiya; ³Azərbaycan Tibb Universitetinin Terapevtik və pediatrik propedevtika kafedrası, Bakı, Azərbaycan; ⁴Astraxan Dövlət Tibb Universitetinin Fakültə terapiyası və peşə xəstəlikləri ilə birgə diplomdansonrakı təhsil kafedrası, Astraxan, Rusiya

Xülasə. Klinik müəhazirə xarakteri daşıyan bu məqalədə antisintetaza sindromuna dair müasir ədəbiyyat məlumatlarının xülasəsi əks etdirilmişdir.

Antisintetaza sindromu özündə iltihab xarakterli miopatiya, artrit, interstisial ağciyər xəstəliyi, qızdırma, Reyn sindromu və “mexanik əli” əlamətlərini birləşdirən nadir autoimmun xəstəlikdir. Bu patologiya orqanizmdə antosintetaza antitellərinin yaranması ilə əlaqədar olub, əzələlərin və ağciyərlərin zədələnmələri ilə təzahür edir; xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi antisintetazaların əmələgəlmə sürəti ilə əlaqədardır. Məqalədə bu patologiyanın epidemiologiyası, patogenezi, klinik əlamətləri və müalicəsi haqqında ən yeni məlumatlar əks etdirilmişdir.

Açar sözlər: antisintetaza sindromu, antisintetaza anticisimcikləri, miozit, ağciyərin interstisial xəstəliyi

Ключевые слова: антисинтетазный синдром, антисинтетазные антитела, миозит, интерстициальное заболевание легких

Key words: antisyntetase syndrome, antisyntetase antibodies, myositis, interstitial lung disease

Шамгунова Б.А.¹, Касымова Е.Б.², Бегляров Р.О.³, Заклякова Л.В.⁴

АНТИСИНТЕАЗНЫЙ СИНДРОМ

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия; ²Кафедра факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия; ³Кафедра терапевтической и педиатрической пропедевтики Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан; ⁴Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

Антисинтетазный синдром – это редкое аутоиммунное заболевание, ассоциированное с воспалительной миопатией, артритом, интерстициальным заболеванием легких, лихорадкой, феноменом Рейно и рукой механика. Антисинтетазный синдром связан с выработкой антисинтетазных антител, которые участвуют в патогенезе мышечного и легочного повреждения; их наличие коррелируют с активностью заболевания. В обзорной статье представлены новейшие данные об эпидемиологии, патогенезе, клинических проявлениях и лечении этого редкого ревматического заболевания.

Антисинтетазный синдром (АСС) определяется как подтип идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ). Частое поражение легких, артрит, необычная картина гистологии мышечной ткани, лихорадка, типичные кожные проявления и феномен Рейно создают уникальный спектр, в котором аминоксил-тРНК-синтетазы являются одновременно диагностическим признаком и «спусковым крючком» патологического процесса.

Эпидемиология. Хотя первые случаи АСС были описаны более 30 лет назад [1], распрост-

раненность и патогенез АСС до сих пор полностью не изучены. По данным Orphanet, глобальная распространенность АСС оценивается в 1-9 случаев на 100 000 населения [2], однако точных данных о заболеваемости нет. Антитела к антисинтетазам выявляются у 11,1-39,19% пациентов с ИВМ. Согласно реестру EuroMyositis, АСС встречается реже, чем ДМ (дерматомиозит) и РМ (полимиозит), но чаще, чем спорадический миозит с тельцами включения и иммуноопосредованная некротическая миопатия. Как и другие подтипы ИВМ, кроме спорадического миозита с

тельцами включения, АСС чаще поражает женщин (соотношение женщин и мужчин оценивается примерно в 7:3). Средний возраст пациентов в дебюте заболевания составляет 15-48 лет.

Патогенез. Антисинтеазные антитела направлены против цитоплазматических аминоксил-тРНК синтетаз, которые катализируют АТФ-зависимую реакцию присоединения одной аминокислоты к ее специфической тРНК и обеспечивают синтез определенного белка. Антитела были обнаружены против 8 из 20 аминокислот, включая анти-Jo-1 (гистидил-тРНК синтетаза), анти-PL-7 (треонил), анти-PL-12 (аланил), анти-EJ (глицил), анти-OJ (изолейцил), анти-KS (аспарагинил), анти-Zo (фенилаланил) и анти-Ha (тирозил) [3]. Антисинтеазные антитела можно найти примерно у 30% пациентов с ИВМ, причем анти-Jo-1 является наиболее распространенным типом. Анти-Jo-1 специфичность выявляется примерно у 20-30% пациентов с миозитом, в то время как каждый из остальных антисинтез встречается не более чем у 5% пациентов [11]. Антисинтеазные антитела обычно считаются взаимоисключающими [10], но были описаны случаи одновременного их обнаружения. Антитела против Ro (включая Ro52) считаются наиболее распространенным типом ассоциированных антител у пациентов с АСС: они встречаются в 30-65% случаев [4]. Помимо своей основной функции, аминоксил-тРНК синтетазы играют важную роль в различных иммунных процессах. В качестве внеклеточных сигналов аминоксил-тРНК-синтетазы способны воздействовать на разнообразные иммунные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, а также раковые клетки [5]. Эти ферменты участвуют в активации иммунной системы как антигены, выполняют хемоаттрактивные и сходные с цитокинами роли. Запуская врожденные и адаптивные пути, они вызывают иммунную толерантность, разрушение или повреждение тканей [6]. Антитела против аминоксил-тРНК обычно обнаруживаются в сыворотке крови, однако присутствие анти-Jo-1 недавно было обнаружено также в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [7], что подтверждает гипотезу о том, что респираторный тракт является местом, где начинается расщепление аминокислот-тРНК, ведущее к активации Т-клеток, которые приобретают провоспалительный фенотип с последующей стимуляцией В-клеток для созревания и продукции анти-Jo-1. Поскольку высвобождение гранзима В может быть вызвано факторами окружающей среды. Гипотеза о факторах окружающей среды, запускающих иммунную дисрегуляцию, кажется многообещающей.

Воздействие различных ингаляционных антигенов (плесень, перо птицы и т.д.) может вызывать аутоиммунный каскад, ведущий к АСС. По сравнению с пациентами с другими подтипами

ИВМ, пациенты с АСС статистически чаще подвергались воздействию пыли или газов. В большой международной когорте курение табака было связано с повышенным риском образования анти-Jo-1 у генетически предрасположенных пациентов с ИВМ [8]. Кроме того, была обнаружена положительная ассоциация инфекций дыхательных путей с последующим риском развития ИВМ [9]. По сравнению со здоровым контролем в легких пациентов с АСС было обнаружено исключительно высокое количество НК-клеток. Более того, у пациентов с АСС наблюдались более высокие проценты НК-клеток, экспрессирующих гранзим А и гранзим В [10]. Было также высказано предположение, что нетоз играет важную роль в патогенезе ИВМ и ИВМ-ассоциированных интерстициальных заболеваний легких. Показано, что деградация нейтрофильных внеклеточных ловушек и активность ДНКазы I нарушены, особенно у лиц с ИЗЛ. Сообщалось, что пациенты с антителами против Jo1 имеют исключительно низкую активность ДНКазы I [11]. Повышенная сигнатура гена нейтрофилов в скелетных мышцах при ДМ коррелирует с маркерами повреждения миоцитов и усилением продукции IFN I и II типов. Было обнаружено, что уровни нейтрофильных внеклеточных ловушек значительно выше у пациентов с антителами против MDA5 и против TIF1, но не у пациентов с положительной реакцией на Jo-1 [12]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить значимость дисрегуляции нейтрофилов при АСС. Было обнаружено, что продукция антител против Jo-1 ассоциирована с полиморфизмами HLA-B*08/01 и HLA-DRB1*03/01. Ассоциации между определенными положениями аминокислот и подтипами антисинтез были идентифицированы как потенциально даже более сильные, чем классические ассоциации HLA [13]. Было обнаружено, что варианты риска, наблюдаемые у пациентов с ИВМ, аналогичны таковым, выявленным при других аутоиммунных заболеваниях.

Диагностика. В последние годы были предложены диагностические критерии ИВМ и его подтипы. Критерии Соломона и критерии Коннора для АСС приведены в таблице 1 вместе с критериями EULAR / ACR [14, 15].

Антисинтеазный синдром отличается от других ИВМ своими уникальными особенностями. Исследования показывают, что ни один из предложенных до сих пор критериев полностью не удовлетворяют диагнозу АСС. Поскольку спектр антисинтеазного синдрома неоднороден и не обязательно должны присутствовать все типичные симптомы, постановка правильного диагноза в дебюте заболевания может быть сложной задачей. У пациентов с антисинтеазными антителами часто диагностируются недифференцированные заболевания соединительной ткани, идиопатические интерстициальные пневмонии с ауто-

иммунными проявлениями или другие заболевания [16]. Из-за многочисленных диагностических проблем окончательная диагностика часто запаздывает. У пациентов с антителами против Jo-1 была описана средняя задержка диагностики в шесть месяцев. Считается, что у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12 период запаздывания диагностики еще больше [17].

Клинические симптомы АСС. АСС характеризуется сочетанием таких симптомов, как миозит, артрит, интерстициальное заболевание легких, феномен Рейно, рука механика и лихорадка. Некоторые из симптомов могут быть ассоциированы с определенным типом антисинтеаз, однако чаще клинические проявления АСС универсальны. По данным Евромиозитного регистра, пациенты с АСС чаще всего страдают миозитом и интерстициальным заболеванием легких (90% и 71% соответственно), тогда как другие симптомы встречаются реже. Примечательно, что клинические проявления могут со временем меняться, поскольку симптомы появляются постепенно и последовательно. В дебюте заболевания у пациентов с антителами против Jo-1 обычно наблюдается изолированный артрит, у пациентов с антителами против ОJ единственным наблюдаемым симптомом является миозит, а изолированные ИЗЛ ассоциированы с анти-ОJ, PL-7, анти-

PL-12, анти-EJ. Следует отметить, что когорты значительно различаются по количеству пациентов и критериям отбора, что может привести к необъективным выводам. Нельзя исключить, что частота появления симптомов, особенно в подгруппах пациентов с менее распространенными аутоантителами, может быть высокой из-за ограниченного числа описанных случаев. Спектр поражения мышц при АСС варьируется от изолированного повышения концентрации мышечных ферментов в сыворотке до тяжелой слабости и нарушения подвижности. Мышечная слабость наблюдалась у 41,3-100% пациентов с АСС, из них 30,4-88,9% страдали миалгией. Примечательно, что в наиболее многочисленных когортах отмечена высокая частота мышечных симптомов. И миалгия, и мышечная слабость чаще возникают у анти-Jo-1-позитивных пациентов, чем у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12 [18]. По сравнению с пациентами с другими видами антисинтеаз, анти-ОJ-позитивные пациенты могут подвергаться риску развития тяжелого миозита с мышечной слабостью и атрофией. Как правило, пациенты с АСС испытывают слабость в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, примерно у каждого третьего пациента наблюдается слабость мышц шеи и мышечная атрофия. Гипомиопатическое или амиопатическое

Таблица 1. Классификационный критерии АСС и ИВМ

Критерии	Критерии Соломона	Критерия Коннора	Критерии EULAR/ACR
Иммунологические	Любая антисинтеаза	Любая антисинтеаза	Анти-Jo-1
Клинические	Большой критерии: ИЗЛ ПМ/ДМ по Питеру и Бохану Малые критерии: Артрит Феномен Рейно Рука механика	ИЗЛ ПМ/ДМ по Питеру и Бохану Артрит Феномен Рейно Рука механика Персистирующая, необъяснимая лихорадка	- Симметричная проксимальная слабость верхних и нижних конечности - Проксимальные мышцы ног слабее дистальных - Сгибатели шеи слабее разгибателей - Дисфагия/ нарушения моторики пищевода - Поражение кожи (гелиотропная сыпь, папулы Готтрона, знак Готтрона) - Возраст начала заболевания
Дополнительные обследования	Нет	Нет	Типичные гистологическая картина при биопсии мышц, повышенные концентрации ферментов скелетных мускулатуры
Критерии для подтверждения диагноза	Антисинтеаза + 2 больших критерия или антисинтеаза + по крайней мере 1 большой критерий или 2 малых критерия	Антисинтеаза + по крайней мере 1 клинический критерий	Определенная ИВМ: счет не менее 7,5 (8,7 с биопсией мышц) Вероятный ИВМ: счет не менее 5,5 (6,7 с биопсией мышц)

начало заболевания менее типично для пациен-

тов с антисинтеазами. Вовлечение мышц пище-

вода с последующей дисфагией наблюдалось у трети пациентов. Описана также изолированная миалгия без мышечной слабости. МРТ мышц бедра выявило аномалии у 65% пациентов с АСС. Отек мышц наблюдался преимущественно в переднем отделе, в то время как поражения указывали на повреждение мышц и замещение жировой ткани в основном в заднем отделе. Уменьшение мышечного объема подтверждено у 14% пациентов с АСС. В большинстве случаев мышечные поражения были симметричными. Перифасцикулярный некроз и макрофагоцитоз - наиболее характерные признаки при биопсии мышц. Перимизий инфильтрирован макрофагами и лимфоцитами CD8. выражена Здесь выражена активность щелочной фосфатазы [19]. В отличие от полимиозита и миозита с тельцами включения инфильтратов в эндомизии не наблюдается. Повышенная экспрессия продуктов главного комплекса гистосовместимости человека I и II классов фиксируется в цитоплазме и на саркомере миофибрилл, преимущественно в околопучковой области. Было обнаружено, что волокна в перимизимальной области накапливают комплексы C5b-9 на саркомере или внутри саркоплазмы [19]. Диффузные некротические и регенерирующие миофибриллы наблюдаются реже, но могут быть связаны с анти-ОJ антителами, поскольку исследования на основе биопсии выявили более высокую распространенность диффузного некроза миофибрилл у анти-ОJ-позитивными пациентов с по сравнению с анти-ОJ-негативными. Наличие включений миоцеллюлярных актиновых филаментов отличает АСС от других подтипов ИВМ со специфичностью 93,3% и чувствительностью 80,1%. Агрегация миоцеллюлярного актина может быть следствием нарушения образования и челночного перемещения актиновых филаментов [19].

Поражение легких при АСС. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) наблюдается у 50-100% пациентов с АСС. У пациентов с АСС со всеми подтипами антисинтеаз, включенных в два самых многочисленных многоцентровых регистра, распространенность ИЗЛ составила 71-81,4%. По данным базы AENEAS, ИЗЛ является наиболее частым дебютным проявлением у пациентов с антителами к PL-7, PL-12 и EJ. В целом ИЗЛ более распространена у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12, по сравнению с другими подтипами антисинтеаз [20]. Наиболее частым клиническим проявлением ИЗЛ является одышка при физической нагрузке. Однако примерно у каждого пятого пациента наблюдается бессимптомное течение ИЗЛ, которое, по-видимому, более распространено в случаях анти-Jo-1 позитивности. Более того, у пациентов с анти-PL-7 и анти-PL-12, ИЗЛ обычно более тяжелая с более низкими значениями ФЖЕЛ и DL_{CO} и более выраженным фиброзом по сравнению с анти-Jo-1-

положительными пациентами. Напротив, ФЖЕЛ и DL_{CO} были выше у АЦЦП-позитивных пациентов с АСС [21]. Было обнаружено, что африканская раса является независимым фактором риска тяжелой формы ИЗЛ при АСС. По сравнению с белой расой, у чернокожих пациентов были статистически более низкие показатели ФЖЕЛ и DL_{CO}. Миозит также может способствовать ослаблению дыхательной мускулатуры. Нарушение респираторной функции из-за слабости скелетных мышц чаще наблюдается у пациентов с положительной реакцией на Jo-1. Примечательно, что ИЗЛ может возникать у пациентов без признаков миопатии [22], что способствует поздней диагностике. Случаи острого респираторного дистресс-синдрома нередко даже при начальном проявлении АСС [23,24]. Острое начало ИЗЛ наблюдалось у 74,1% пациентов с анти-EJ и не более чем у половины пациентов с другими антисинтеазами, однако различия между группами не достигли статистической значимости. Быстрое прогрессирование ИЗЛ было статистически более частым в группе анти-PL-7-позитивных пациентов, чем у анти-PL-7-негативных. У пациентов с быстро прогрессирующим ИЗЛ чаще наблюдался нейтрофилез в бронхоальвеолярной жидкости, тогда как для пациентов с анти-Jo-1 характерен лимфоцитоз. Пептиды нейтрофилов человека в бронхоальвеолярной жидкости коррелировали с процентом ретикулярных помутнений и, как предполагалось, соответствовали активности АСС [25].

Неспецифическая интерстициальная пневмония с помощью компьютерной томографии (КТ) и гистологического обследования выявляется у 39-72,5% пациентов с АСС, организуемая пневмония - у 14,6-43%, обычная интерстициальная пневмония обнаруживается у 9,76% пациентов с АСС [26]. Двусторонние помутнения по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений преобладают у пациентов с АСС. Обычно поражения располагаются в периферических или базальных областях. «Сотовое легкое» наблюдается редко [26]. При первичном обращении пациенты с антителами против PL-12 демонстрировали более интенсивную ретикуляцию и тракционные бронхоэктазы по сравнению с пациентами, принимавшими анти-Jo-1, однако при последующем наблюдении различий не наблюдалось [23]. Паттерн «обычной интерстициальной пневмонии», DL_{CO} <45% на момент постановки диагноза, вовлечение дыхательных мышц, ИЗЛ без миозита и пожилой возраст связаны с худшим прогнозом АСС-ассоциированного ИЗЛ [27]. Также показано, что легочная гипертензия значительно ухудшает прогноз [28].

Артрит. Артрит и артралгия являются общими признаками АСС, распространенность которых варьирует от 20 до 88% в разных группах пациентов [29]. Согласно данным группы

AENEAS, артрит чаще встречается у пациентов с анти-Jo-1. У 24% пациентов с антителами против Jo-1 изолированный артрит был начальным симптомом заболевания [30, 31]. Воспаление суставов при АСС обычно проявляется в виде симметричного полиартрита, поражающего преимущественно проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые или лучезапястные суставы. Реже поражаются крупные суставы, а также дистальные межфаланговые суставы или суставы стоп [32]. У небольшого количества пациентов наблюдается олигоарткулярный или асимметричный артрит. Олигоартрит чаще обнаруживается у анти-ОJ-положительных пациентов. У части пациентов возможно развитие синовита, около-суставных кальцификатов или изолированной артралгии [32,33]. Распространенность антител к ЦЦП у пациентов с АСС с артритом колеблется от 5% до 13,5%, тогда как РФ можно обнаружить у 31,5% пациентов [34,35]. Пациенты с антителами против ЦЦП подвержены риску развития тяжелого артрита. Течение артрита может отличаться в зависимости от времени появления. Исследователи предполагают, что если артрит является дебютным проявлением, он обычно развивается по типу ревматоидного артрита с симметричным и полиарткулярным поражением, наличием ревматоидного фактора и признаками эрозии при рентгенографии, в то время как поздний артрит скорее напоминает артрит при заболеваниях соединительной ткани. У некоторых пациентов неверно диагностируется ревматоидный артрит или другие заболевания соединительной ткани, особенно в случаях изолированного артрита. 60% пациентов с артралгией получали хотя бы один базисный противовоспалительный препарат от серонегативного артрита до постановки окончательного диагноза АСС. У пациентов с изолированным артритом средняя задержка постановки диагноза исключительно высока, достигая двух лет.

Феномен Рейно, лихорадка и кожные симптомы. Распространенность феномена Рейно при АСС составляет 8,7%-65%. Показано, что феномен Рейно является начальным симптомом АСС у 17% пациентов с антителами против Jo-1. Сообщалось, что феномен Рейно чаще встречается у пациентов с полиартритом по сравнению с пациентами с миозитом и/или ИЛЗ. В когорте антисинтеаз-положительных пациентов подгруппа с антителами против PL-12 наиболее часто страдала от феномена Рейно. Капилляроскопия ногтевого ложа – это неинвазивный метод, позволяющий выявлять микроваскулярные поражения при первичном и вторичном феномене Рейно. Аномалии капилляроскопии ногтевого ложа в виде гигантских капилляров, бессосудистых областей, микрокровоизлияний или разветвлений наблюдались у 62,1% пациентов с АСС. Бессосудистые области, наблюдаемые в 17,9%, были

связаны с феноменом Рейно, миозитом, анти-SSA и анти-Jo-1 антителами. Лихорадки встречается у 25,5-60,9% пациентов с АСС. Лихорадка при АСС чаще ассоциирована с анти-PL-12.

«Рука механика», гиперкератоз с типичной локализацией сыпи на ладонной и боковых сторонах кистей и пальцев, является одним из отличительных признаков АСС. Однако отличить «руку механика» от других кожных заболеваний сложно [36]. Распространенность «руки механика» варьирует от 19% до 56,5% случаев ИВМ. Сообщалось, что «рука механика» чаще встречается у пациентов с антителами против Jo-1 по сравнению с другими подтипами антисинтеаз. Поражения кожи, такие как папулы Готтрона, гелиотропная сыпь, высыпания в зоне декольте, обычно наблюдаемые при ДМ, также наблюдались у пациентов с АСС. Гелиотропная сыпь чаще регистрировалась у пациентов с анти-PL-7.

Симптомы, не включенные в критерии классификации. Помимо симптомов, включенных в критерии классификации, у пациентов с АСС может наблюдаться широкий спектр других проявлений. Часто сообщается о желудочно-кишечных симптомах, которые чаще встречаются у пациентов с антителами к PL-7 и PL12. Показано, что 25% пациентов с АСС страдают дисфагией, а у 19% выявляется регургитация из-за снижения давления нижнего сфинктера пищевода [37]. Синдром Сикка может поражать 33% пациентов с АСС. Офтальмологические осложнения, такие как васкулит сетчатки, интравитреальные кровоизлияния, утолщение желтого пятна и клинические проявления внезапного затуманивания зрения, были зарегистрированы у пациента с АСС в анамнезе [38]. Нередки неспецифические симптомы, такие как общее недомогание и потеря веса [39]. Прогрессирующая почечная недостаточность, артериальная гипертензия и тромботическая микроангиопатия наблюдались у анти-PL-7-положительных пациентов с АСС [40].

Сердечно-сосудистые проявления также могут возникать при АСС. Миокардит может быть начальным проявлением или развиваться по мере прогрессирования заболевания, приводя к застойной сердечной недостаточности [41]. Сообщалось о предсердной аритмии, блокаде ножек пучка Гиса, синусовой тахикардии или нарушениях реполяризации. Распространенность перикардита составляет 10,5-50%. На основании эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца легочная гипертензия была подтверждена у 7,9% пациентов с АСС. Повышенные тропонины Т и I, наблюдаемые при АСС, могут ошибочно указывать на острый коронарный синдром. Поражения сердечных клапанов регистрируются редко, но в ряде случаев может потребоваться замена клапана.

Исход и прогноз. Кумулятивная десятилетняя

выживаемость пациентов с АСС составила 76,8%, однако данные варьируются в зависимости от исследования. Основные причины смерти анти-Jo-1-позитивных пациентов являются интерстициальное заболевание легких, новообразования, инфекционные заболевания, включая пневмонию, тяжелый миозит и сердечно-сосудистые заболевания [42].

Риск новообразования. Заболеваемость раком у пациентов с АСС до конца не изучена. Частота новообразований у пациентов с АСС не отличалась от заболеваемости, наблюдаемой в общей популяции. Тем не менее, к наиболее часто наблюдаемым новообразованиям у пациентов с АСС относятся рак легких, толстой кишки, груди, яичников и печени [43]. Новообразование наблюдалось реже, если АСС проявлялась лихорадкой, феноменом Рейно, ИЗЛ и артритом [44], что позволяет предположить, что у пациентов с ИВМ типичные проявления АСС могут быть защитным фактором, снижающим вероятность рака.

Клинические прогностические факторы. Пожилой возраст на момент постановки диагноза, тяжелое легочное поражение, ИЗЛ без миозита, рак, поражение пищевода и кальциноз были определены как факторы риска тяжелого течения АСС. Оценка КТ картины имеет решающее значение, поскольку обычная интерстициальная пневмония ассоциируется с худшим прогнозом. Напротив, артрит и мышечная слабость на момент постановки диагноза считались благоприятными прогностическими факторами.

Серологические прогностические факторы. Повышенная концентрация ферритина в сыворотке была определена как фактор риска тяжелого течения АСС. Согласно большинству исследований, выживаемость при АСС не связана с типом антисинтеаз, однако есть данные, что профили анти-PL-7 и анти-PL-12 связаны с худшим прогнозом. Большинство летальных исходов произошло в течение первого года заболевания, и в большинстве случаев это касалось пациентов с анти-PL-7. У пациентов с анти-PL-7 или анти-PL-12 ИЗЛ чаще приводит к летальному исходу по сравнению с анти-Jo-1-положительными пациентами с ИЗЛ. Однако у пациентов с антителами против Jo-1 ремиссия миозита возникала реже и у них чаще развивается рецидив, чем у пациентов с антителами против PL-7 и PL-12. Одновременное выявление антител против Jo-1 и против Ro52 было связано с более высоким риском обострения миозита и артрита, и тяжелой формой ИЗЛ и повышенным риском новообразования.

Обзор возможностей лечения. Поскольку ИВМ являются редкими заболеваниями, крупных рандомизированных контролируемых исследований нет. Таким образом, рекомендации по терапии основаны на исследованиях с ограни-

ченным числом случаев, ретроспективном анализе и мнениях экспертов. Несмотря на значительные клинические различия между подтипами ИВМ, большинство исследований проводилось на группе ИВМ в целом. Для оценки эффективности различных вариантов лечения необходимы рандомизированные контрольные исследования в больших группах.

Кортикостероиды считаются терапией первой линии у пациентов без противопоказаний. Обычно назначается пероральный преднизолон в начальной дозе 0,5-1 мг/кг/сут. При тяжелом или полиорганном миозите лечение можно начать с 3-5 дней внутривенного введения высоких доз метилпреднизолона в дозе 250–1000 мг в сутки. Стартовая терапия продолжается обычно в течение 4-12 недель до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническое улучшение и снижение концентрации креатинфосфокиназы. Затем дозу постепенно снижают на 20-25% в месяц до минимально необходимой поддерживающей дозы, которая обычно составляет примерно 5-10 мг преднизона в день [45]. Кроме того, была предложена высокодозная терапия преднизолоном по интермиттирующей схеме через день.

В более легких случаях монотерапия кортикостероидами обеспечивает адекватный контроль заболевания, однако большинству пациентов требуются дополнительные иммунодепрессанты. Во многих случаях добавляются стероидсберегающие агенты. Согласно литературным данным, более половины пациентов лечатся комбинацией стероидов и других иммунодепрессантов. Часто назначали *метотрексат*, *циклофосфамид* и *азатиоприн*. Также назначают *микофенолат мофетил*, *противомаларийные препараты* и *сульфасалазин*. Сообщалось об использовании ингибиторов кальциневрина, таких как *циклоспорин* и *такролимус*, однако из-за серьезных побочных эффектов ингибиторы кальциневрина обычно применяют только у рефрактерных к лечению пациентов [46]. Пациентам с рефрактерным миозитом также могут быть добавлены биологические агенты или внутривенный иммуноглобулин. Эффективность стероидсберегающих препаратов в группе анти-Jo-1 была оценена как 83,3% для *метотрексата* и 72% для *азатиоприна*, соответственно. *Микофенолата мофетил* привел к улучшению у 57,1% пациентов с миозитом, резистентным к метотрексату и азатиоприну. Несмотря на многообещающие ретроспективные данные, добавление метотрексата или циклоспорина (отдельно или в комбинации) к терапии кортикостероидами не привело к клиническому улучшению в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [47]. Внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г / кг в течение двух дней в месяц вводят в рефрактерных случаях и, как сообщается, улучшают состояние у 69,2% пациен-

тов. Благоприятные эффекты внутривенного иммуноглобулина отмечены в отношении улучшения мышечной силы. Терапию внутривенным иммуноглобулином следует рассматривать у пациентов с эзофагитом, поскольку инфузия иммуноглобулинов приводила к облегчению симптомов эзофагита у 90% пациентов с поражением пищевода, связанным с АСС. Пациенты с ассоциированными с АСС ИЛЗ подвержены риску плохого ответа на монотерапию кортикостероидами. По данным Savagna et al., ни один из 17 пациентов с анти-Jo-1 антителами и ИЛЗ не ответил на монотерапию преднизолоном [48]. Ретроспективный анализ показал аналогичную эффективность азатиоприна, микофанола та мофетила и циклофосфамида в отношении улучшения поражения легких и снижения дозы стероидов у пациентов с ПМ/ДМ. И азатиоприн, и микофанола та мофетил оказались эффективными при ИВМ-ассоциированных ИЛЗ. Среди пациентов с АСС-ассоциированными ИЛЗ 89,4% показали эффективность от инфузий циклофосфамида. Эффективность циклоспорина была подтверждена в когорте устойчивых к стероидам анти-Jo-1-позитивных пациентов с ИЛЗ. Значительное улучшение легочной функции и мышечной силы было также описано у пациентов, пролеченных такролимусом [49].

Биологические агенты. Ритуксимаб является многообещающим вариантом лечения рефрактерного миозита, ассоциированного с ИЛЗ [50]. Показано, что на фоне лечения ритуксимабом показатели ФЖЕЛ, ОФВ1 и DLCO увеличились на 24%, 22% и 17% соответственно, в то время как степень поражения легких при КТ высокого разрешения снизилась на 34%. Было отмечено увеличение общей емкости легких, а также улучшение DLCO через три года. Добавление ритуксимаба позволило снизить дозу преднизолона почти вдвое. Была отмечена высокая распро-

страненность жизнеугрожающих инфекций в группе пациентов с АСС, получавших ритуксимаб. Хотя инфекции были основной причиной смерти у этих пациентов, общий уровень смертности был сопоставим в группах пациентов, получавших и не получавших ритуксимаб. В исследовании «Ритуксимаб при миозите» сравнивалась эффективность ритуксимаба у пациентов с ИВМ, резистентными к стероидам и, по крайней мере, к одному другому иммунодепрессивному препарату, в зависимости от времени введения ритуксимаба. У 83% пациентов на фоне терапии ритуксимабом состояние улучшилось. Следует подчеркнуть, что пациенты с антителами к Mi-2 ритуксимаб показал большую эффективность. Эффективность других биологических агентов менее изучена.

Заключение. АСС – редкое и гетерогенное заболевание с множеством клинических проявлений. Существующие в настоящее время классификационные критерии не полностью соответствуют клинической картине заболевания. Каждый пациент с подтвержденным наличием антисинтетаз и хотя бы одним симптомом, характерным для АСС, должен оставаться под долгосрочным междисциплинарным наблюдением. Определение основных критериев АСС является приоритетной задачей исследователей и имеет решающее значение для правильной диагностики. Предположительно, многие случаи АСС остаются диагностированными. Активное междисциплинарное сотрудничество многих медицинских специалистов (ревматологов, пульмонологов, дерматологов, радиологов) приводит к снижению количества недиагностированных случаев. Более того, АСС по-прежнему остается малоизвестным состоянием среди практикующих врачей. Очень важно повышать осведомленность об этом редком синдроме.

References

1. Hochberg M.C., Feldman D., Stevens M.B., Arnett F.C., Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease // J Rheumatol 1984;11:663–5.
2. Orphanet. Antisynthetase syndrome. Orphanet; 2014.
3. Ghirardello A., Doria A. New insights in myositis-specific autoantibodies. Curr Opin Rheumatol 2018;30:614–22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000548.
4. Trallero-Araguas E., Grau-Junyent J.M., Labirua-Iturburu A., García-Hernandez F.J., Monteagudo-Jimenez M., Fraile-Rodriguez G. et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group // Semin Arthritis Rheum 2016;46:225–31. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.011.
5. Son S.H., Park M.C., Kim S. Extracellular activities of aminoacyl-tRNA synthetases: new mediators for cell-cell communication // Top Curr Chem 2014;344:145–66. doi: 10.1007/128_2013_476.
6. Gallay L., Gayed C., Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties // Curr Opin Rheumatol 2018;30:664–73. doi: 10.1097/BOR.0000000000000555.
7. Galindo-Feria A.S., Albrecht I., Fernandes-Cerqueira C., Notarnicola A., James E.A., Herrath J. et al. Proinflammatory histidyltransfer RNA synthetase-specific CD4 + T cells in the blood and lungs of patients with idiopathic inflammatory myopathies // Arthritis Rheumatol 2020;72:179–91. doi: 10.1002/art.41075.
8. Chinoy H., Adimulam S., Marriage F., New P., Vincze M., Zilahi E. et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study // Ann Rheum Dis 2012;71:961–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200182.

9. Svensson J., Holmqvist M., Lundberg I.E., Arkema E.V. Infections and respiratory tract disease as risk factors for idiopathic inflammatory myopathies: a population-based case-control study // *Ann Rheum Dis* 2017;76:1803–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211174.
10. Hervier B., Perez M., Allenbach Y., Devilliers H., Cohen F., Uzunhan Y. et al. Involvement of NK cells and NKp30 pathway in antisynthetase syndrome // *J Immunol* 2016;197:1621–30. doi: 10.4049/jimmunol.1501902.
11. Zhang S., Shu X., Tian X., Chen F., Lu X., Wang G. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: a potential contributor to interstitial lung disease complications // *Clin Exp Immunol* 2014;177:134–41. doi: 10.1111/cei.12319.
12. Seto N., Torres-Ruiz J.J., Carmona-Rivera C., Pinal-Fernandez I., Pak K., Purmalek M.M. et al. Neutrophil dysregulation is pathogenic in idiopathic inflammatory myopathies // *JCI Insight* 2020;5. doi: 10.1172/jci.insight.134189.
13. Rothwell S., Chinoy H., Lamb J.A., Miller F.W., Rider L.G., Wedderburn L.R. et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups // *Ann Rheum Dis* 2019;78:996–1002. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215046.
14. Solomon J., Swigris J.J., Brown K.K. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome // *J Bras Pneumol* 2011;37:100–9. doi: 10.1590/S1806-37132011000100015.
15. Connors G.R., Christopher-Stine L., Oddis C.V., Danoff S.K. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? // *Chest* 2010;138:1464–74. doi: 10.1378/chest.10-0180.
16. Masiak A., Marzec M., Kulczycka J., Zdrojewski Z. The clinical phenotype associated with antisynthetase autoantibodies // *Reumatologia* 2020;58:4–8. doi: 10.5114/reum.2020.93505.
17. Cavagna L., Trallero-Araguas E., Meloni F., Cavazzana I., Rojas-Serrano J., Feist E. et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course // *J Clin Med* 2019;8:2013. doi: 10.3390/jcm8112013.
18. Hervier B., Devilliers H., Stanciu R., Meyer A., Uzunhan Y., Masseau A. et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity // *Autoimmun Rev* 2012;12:210–7. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.006.
19. Stenzel W., Preuß C., Allenbach Y., Pehl D., Junckerstorff R., Heppner F.L. et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy // *Neurology* 2015;84:1346–54. doi: 10.1212/WNL.0000000000001422.
20. Marie I., Josse S., Decaux O., Dominique S., Diot E., Landron C. et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome // *Autoimmun Rev* 2012;11:739–45. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.006.
21. Meyer A., Lefevre G., Bierry G., Duval A., Ottaviani S., Meyer O. et al. In antisynthetase syndrome, ACPA are associated with severe and erosive arthritis: an overlapping rheumatoid arthritis and antisynthetase syndrome // *Medicine (Baltimore)* 2015;94. doi: 10.1097/MD.0000000000000523.
22. Kanchustambham V.K., Saladi S., Mahmoudassaf S., Patolia S. Antisynthetase syndrome (ASS) presenting as acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a patient without myositis features // *BMJ Case Rep* 2016;2016. doi: 10.1136/bcr-2016-217624.
23. Toujani S., Ben Mansour A., Mjid M., Hedhli A., Cherif J., Ouahchy Y. et al. Acute respiratory failure as the first manifestation of antisynthetase syndrome // *Tanaffos* 2017;16:76–9.
24. Kim S.H., Park I.N. Acute respiratory distress syndrome as the initial clinical manifestation of an Antisynthetase syndrome // *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2016;79:188–92. doi: 10.4046/trd.2016.79.3.188.
25. Sakamoto N., Ishimoto H., Kakugawa T., Satoh M., Hasegawa T., Tanaka S. et al. Elevated α-defensin levels in plasma and bronchoalveolar lavage fluid from patients with myositis-associated interstitial lung disease // *BMC Pulm Med* 2018;18. doi: 10.1186/s12890-018-0609-5.
26. Waseda Y., Johkoh T., Egashira R., Sumikawa H., Saeki K., Watanabe S. et al. Anti-synthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases // *Eur J Radiol* 2016;85:1421–6. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.05.012.
27. Marie I., Josse S., Hatron P.Y., Dominique S., Hachulla E., Janvresse A. et al. Interstitial lung disease in anti-Jo-1 patients with antisynthetase syndrome // *Arthritis Care Res* 2013;65:800–8. doi: 10.1002/acr.21895.
28. Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Mejía M., Rivero H., Mateos-Toledo H., Figueroa J.E. Prognostic factors in a cohort of antisynthetase syndrome (ASS): serologic profile is associated with mortality in patients with interstitial lung disease (ILD) // *Clin Rheumatol* 2015;34:1563–9. doi: 10.1007/s10067-015-3023-x.
29. Lega J.C., Fabien N., Reynaud Q., Durieu I., Durupt S., Dutertre M. et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome // *Autoimmun Rev* 2014;13:883–91. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.
30. Monti S., Montecucco C., Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease // *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:612–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000434.
31. Cavagna L., Nuno L., Scire C.A., Govoni M., Longo F.J.L., Franceschini F. et al. Serum Jo-1 autoantibody and isolated arthritis in the antisynthetase syndrome: review of the literature and report of the experience of AENEAS collaborative group // *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:71–80. doi: 10.1007/s12016-016-8528-9.
32. Lefevre G., Meyer A., Launay D., Machelart I., DeBandt M., Michaud J. et al. Seronegative polyarthritis revealing antisynthetase syndrome: a multicentre study of 40 patients // *Rheumatol (United Kingdom)* 2014;54:927–32. doi: 10.1093/rheumatology/keu404.
33. Zenone T., Gibert C., Puget M. Calcinosis and antisynthetase syndrome // *Jt Bone Spine* 2012;79:518. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.04.004.

34. Labrador-Horrillo M., Martinez M.A., Selva-O'Callaghan A., Delgado J.F., Martínez- Gomez X., Trallero-Araguas E. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy // *Rheumatology* 2009;48:676-9. doi: 10.1093/rheumatology/kep065.
35. Ide V., Bossuyt X., Blockmans D., De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy // *RMD Open* 2018;4:1-7. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000661.
36. Bachmeyer C., Tillie-Leblond I., Lacert A., Cadranet J., Aractingi S. Mechanic's hands": a misleading cutaneous sign of the antisynthetase syndrome // *Br J Dermatol* 2007;156:192-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07593.x.
37. Casal-Dominguez M., Pinal-Fernandez I., Mego M., Accarino A., Jubany L., Azpiroz F. et al. High-resolution manometry in patients with idiopathic inflammatory myopathy: elevated prevalence of esophageal involvement and differences according to autoantibody status and clinical subset // *Muscle Nerve* 2017;56:386-92. doi: 10.1002/mus.25507.
38. Donovan C.P., Pecen P.E., Baynes K., Ehlers J.P., Srivastava S.K. Retinal vasculitis in anti-synthetase syndrome // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retin* 2016;47:874– 9. doi: 10.3928/23258160-20160901-13.
39. Jubber A., Tripathi M., Taylor J. Interstitial lung disease and inflammatory myopathy in antisynthetase syndrome with PL-12 antibody // *BMJ Case Rep* 2018;2018. doi: 10.1136/bcr-2018-226119.
40. Hermans M.A.W., Miedema J.R., Verdijk R.M., Daele P.L.A. Scleroderma-like renal crisis in a patient with anti-threonyl-tRNA synthetase-associated antisynthetase syndrome // *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57:763–5. doi: 10.1093/rheumatology/kex500LK.
41. Sharma K., Orbai A.M., Desai D., Cingolani O.H., Halushka M.K., Christopher-Stine L. et al. Brief report: antisynthetase syndrome-associated myocarditis // *J Card Fail* 2014;20:939-45. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.07.012.
42. Marie I., Hatron P.Y., Cherin P., Hachulla E., Diot E., Vittecoq O. et al. Functional outcome and prognostic factors in anti-Jo1 patients with antisynthetase syndrome // *Arthritis Res Ther* 2013;15. doi: 10.1186/ar4332.
43. Boleto G., Perotin J.M., Eschard J.P., Salmon J.H. Squamous cell carcinoma of the lung associated with anti-Jo1 antisynthetase syndrome: a case report and review of the literature // *Rheumatol Int* 2017;37:1203-6. doi: 10.1007/s00296-017-3728-z.
44. Ponyi A., Constantin T., Garami M., Andras C., Tallai B., Vancsa A. et al. Cancer-associated myositis: clinical features and prognostic signs // *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:64-71. doi: 10.1196/annals.1361.047.
45. McGrath E.R., Doughty C.T., Amato A.A. Autoimmune myopathies: updates on evaluation and treatment // *Neurotherapeutics* 2018;15:976–94. doi: 10.1007/s13311-018-00676-2.
46. Casal-Dominguez M., Pinal-Fernandez I., Huapaya J., Albayda J., Paik J.J., Johnson C. et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome // *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:858-61.
47. Ibrahim F., Choy E., Gordon P., Dore C.J., Hakim A., Kitis G. et al. Second-line agents in myositis: 1-year factorial trial of additional immunosuppression in patients who have partially responded to steroids // *Rheumatol (United Kingdom)* 2015;54:1050-5. doi: 10.1093/rheumatology/keu442.
48. Cavagna L., Caporali R., Abdì-Alì L., Dore R., Meloni F., Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease // *J Rheumatol* 2013;40:484–92. doi: 10.3899/jrheum.121026.
49. Wilkes M.R., Sereika S.M., Fertig N., Lucas M.R., Oddis C.V. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2439-46. doi: 10.1002/art.21240.
50. Marie I., Dominique S., Janvresse A., Levesque H., Menard J.F. Rituximab therapy for refractory interstitial lung disease related to antisynthetase syndrome // *Respir Med* 2012;106:581-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.01.001.

Shamgunova B.A.¹, Kasymova E.B., Beglarov R.O.³, Zaklyakova L.V.⁴

ANTISYNTHEASE SYNDROME

¹*Department of Hospital Therapy of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia;* ²*Department of Faculty Pediatrics of the Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia;* ³*Department of Therapeutic and Pediatric Propedeutics, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan;* ⁴*Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with a course of postgraduate education, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia*

Summary. Antisynthetase syndrome is a rare autoimmune disorder associated with inflammatory myopathy, arthritis, interstitial lung disease, fever, Raynaud's phenomenon, and a mechanic's hand. Antisynthetase syndrome is associated with the production of antisynthetase antibodies, which are involved in the pathogenesis of muscle and lung injury; their presence correlates with disease activity. Review presents the latest data on the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of this rare rheumatic disease.