

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AKADEMİK M.A.TOPÇUBAŞOV adına
ELMİ CƏRRAHİYYƏ MƏRKƏZİ

Əlyazması hüququnda

FARİZ ƏLİŞİR OĞLU ABDULLAYEV

**ÖD DAŞI MƏNŞƏLİ MEXANİKİ SARILIĞIN CƏRRAHİ
MÜALİCƏSİNDƏ N-ASETİLSİSTEİNİN TƏTBİQİNİN NƏTİCƏLƏRİ**

3213.01 – Cərrahlıq

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

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

Bakı – 2013

Dissertasiya işi akademik M A Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzində
yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

Tibb elmləri doktoru, professor

H.B. Isayev

Rəsmi opponentlər:

Tibb elmləri doktoru

Tibb elmləri doktoru

Z.T. Şirinov

F.H. Camalov

Aparıcı təşkilat - Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, ümumi cərrahiyyə-I kafedrası

Dissertasiyanın müdafiəsi “_28_” _06_2013-cü il saat “_”-də Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD.03.061 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ1122, Bakı ş., Şərifzadə küç.196, konfrans zalı.

Dissertasiya ilə akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “_” _2013-cü il tarixdə göndərilmişdir.

FD. 03.061 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi, tibb elmləri doktoru

İ.L.KAZIMOV

İŞİN Ü İI XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Öd daşı xəstəliyinin sayı bütün dünyada getdikcə artmaqdadır. Bu xəstələrdə ən çox rast gəlinən fəsadlaşma ümumi öd axarının tıxanması səbəbindən ortaya çıxan mexaniki sarılıqdır (MS). Ədəbiyyat mənbələrinə əsasən, belə ağırlaşma öd daşı xəstəliyinə düçar olmuş xəstələrin 8-15 %-də qeyd edilməkdədir (B.A. Ağayev, 2006; S.A. Hədiyev, 2009; Xu P., Yin X.M., 2004; H.B. İsayev, 2006; Volzke H., 2005). Mexaniki sarılığın baş verməsi xəstələrin ümumi vəziyyətlərini pisləşdirir və bir-birinin ardınca zəncirvari patofizioloji dəyişikliklərə yol açır (H.B. İsayev, 2006; Э.И. Гальперин, 1996; J.A. Woodfield, 2006).

MS-də qaraciyərdəki Kupfer hüceyrələrinin funksiyaları azalaraq bakteriyaların və endotoksinlərin portal venadan qan dövrəni sisteminə keçməsinə imkan yaradır (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Wilson E., K et all. 2010). Qaraciyərdaxili öd yollarında toplanan toksik və hidrofobik olan öd turşuları sitokin əmələ gəlməsini artırır və istər apoptozu, istərsə də nekrozu oyatmaqla hepatosit zədələnməsinə yol açır (Şahbazov R.O., Karakaya H., Haberal N., 2009; Liu T.Z. et all. 2010). MS fonunda oksidativ stress baş verir. Mexaniki sarılıq olduqda qaraciyər hüceyrələrinin mitoxondrilərində endoplazmatik şəbəkənin

zədələnməsi və burada mövcud olan metabolik proseslərin pozulması, hüceyrə membranında lipidlərin peroksidləşməsinin (LPO) aktivləşməsi, ortamın pH-nın dəyişməsi və bütün mübadilə proseslərinin pozulması ortaya çıxır (Галимов О.В., Фархутдинов В.О. 2008; Liu C.M, Tung T.H, et all. 2004; Məmmədli Z.Z., Yemelyanov S.İ., 2009; Shinichiro O., Shinichi M., 2009). Bu dəyişikliklər təbii antioksidantların depressiyası (o cümlədən antioksidant müdafiəsinin (AOM) fermentlərindən katalazanın, qlutatin peroksidazanın və b.), AOM zəifləməsi nəticəsində mümkün olur. (Андреева Л.И., Кожемякин Л., 1978; Frei B., 1988). Xoledoxu bağlanaraq MS yaradılmış siçovullarda antioksidant müalicənin qoruyucu təsirə malik olması təsdiqlənmişdir (Mehmet Ali Uzan, Neset Koksat et all. 2009; Mersin H. M., Akbaba E. et all. 2009). Qaraciyər xarici öd yollarının tıxanmasından baş verən mexaniki sarılığın və onun yaratdığı patomorfoloji və patofizioloji dəyişikliklərin müalicəsinin əsas rolunu cərrahi müdaxilə ilə öd yollarının keçiriciliyinin bərpa edilməsidir. Fəqət mexaniki sarılığı olan xəstələr arasında əməliyyatdan sonrakı dövrdə baş verən ağırlaşmalar və ölüm halları hələ də cərrahları qane etməməkdədir (Гусаев В.Ф., Балашов Г.В., 1987; Фищенко А.Я., Бондарчук Г.В., 1992; Antrum R.M., Hall R., 1985). Bunun səbəbini əksər müəlliflər mexaniki sarılığın qaraciyər toxumasında yaratdığı morfofunksional dəyişikliklərdə və endogen intoksikasiyada görürlər (Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Ito Y., Bethea N.W. et all. 2003; Reza F., Saidi, Jennifer Chang, et all. 2007). Belə hallarda müxtəlif müəlliflərin məlumatlarına əsasən əməliyyatdan sonrakı ölüm halları 15-50 % təşkil edir (Родионов В.В., 1990; Шерлок Ш., Дули Дж., Тотиков В. З., Слепушкин В.Д., Кибизова А.Э., 2005). Belə təhlükənin önəlməsini mexaniki sarılığı olan xəstələrdə tətbiq ediləcək cərrahi əməliyyatdan əvvəl və sonrakı dövrlərdə mövcud olan qaraciyərin morfofunksional dəyişikliklərini və endotoksemiyanı aradan qaldırmağa yönəlmiş müalicə tədbirlərinin yerinə yetirilməsidir. Bu istiqamətdə ədəbiyyatda kifayət qədər müalicə tədbirləri təsvir edilsə də, mexaniki sarılığı olan xəstələrdə hələ də qaraciyərin parenximasında yaranmış morfofunksional pozğunluqların müalicəsində lazımı dərəcədə effekt verən dərman preparatları təyin edilməmişdir (Кольцов П.А., 2001; Lassen K., 2009). Qaraciyər çatmazlığında ənənəvi olaraq tətbiq edilən müalicə kompleksinə antioksidantların əlavə edilməsi patogenetik olaraq vacib sayılır (Чиссов В. И., 2008; Fang H.Q., Liu Y.B., et all 2003). Son zamanlar N-Asetilsistein (NAS) özünün çoxsahəli təsirinə görə klinisistlərin diqqətini cəlb etməkdədir. Bu preparat antioksidant təsir göstərərək antioksidant rezistentlik mexanizminin təmin olunmasına birbaşa imkan yaradır (Behr J., Degenkolb B. et all 2002; Black P.N., Morgan-Day A. et all 2004). N-Asetilsisteindən sitoprotektor kimi istifadə edilməsi barədə də məlumatlar vardır (Nakano H., Fujiwara Y. et all 2000; Verhasselt V., Vanden Berghe W. et all 1999).

N-Asetilsisteinin tərkibində sulfhidril qrupunun olması sayəsində preparat sərbəst radikallardan hüceyrəni qoruya bilmək qabiliyyətinə malikdir (De Benedetto F., Aceto A., Formisano S., 2005). Fəqət N-Asetilsistein üzərində bir sıra tədqiqatlar aparılmasına baxmayaraq mexaniki sarılıq zamanı baş verən qaraciyər çatmazlığı onun antioksidant və hepatoprotektor kimi tətbiqi barədə tədqiqatlar, xüsusən də onun klinikada effektivliyi barədə məlumatlar bizə məlum

olan ədəbiyyatda demək olar ki, yoxdur və bu istiqamətdə tədqiqatların aparılmasını tələb edir.

Tədqiqatın məqsədi. N-Asetilsisteinin eksperimentdə hepatoprotektor və antioksidant xüsusiyyətlərini təyin edərək, onun mexaniki sarılığı olan xəstələrdə qaraciyər çatmazlığının müalicəsində istifadə edilməsinin effektivliyini təsdiq etməkdir.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Siçovullar üzərində aparılan eksperimentdə mexaniki sarılıq yaratmaqla qaraciyər çatmazlığının adekvat modelini əldə etmək.

2. Mexaniki sarılıq yaradılmış siçovullarda N-Asetilsisteinin tətbiqinin qaraciyər çatmazlığının aradan qaldırılmasında effektivliyini təyin etmək.

3. Kliniki şəraitdə öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə qaraciyərin bir sıra başlıca funksiyalarının, portal qan təchizatının, lipidlərin peroksidləşməsinin və antioksidant müdafiəsi sisteminin mexaniki sarılığın ağırlığından asılı olaraq dəyişməsinin səviyyəsini öyrənmək.

4. Bu xəstələrdə qaraciyərin pozulmuş funksiyasını korreksiya etmək məqsədi ilə əməliyyatönu və sonrakı dövrdə tətbiq edilən müalicə kompleksinə N-Asetilsisteinin daxil edilməsinin effektivliyini təyin etmək.

5. Aparılan eksperimental və kliniki tədqiqatlara əsaslanaraq, öd daşı mənşəli mexaniki sarılığın ağırlaşması nəticəsində baş vermiş qaraciyər çatmazlığı zamanı daha effektiv və ucuz antioksidantla müalicə üsulunu təklif etmək.

Tədqiqat işinin elmi yeniliyi:

- eksperimentdə mexaniki sarılıq sindromu yaradılmış siçovulların qarın boşluğuna yeridilən antioksidant N-Asetilsisteinin yüksək effektivliyi təyin edilmişdir. Preparat letallığı azaldır, lipidlərin peroksidləşməsini və hepato-depressiv sindromun əlamətlərini zəiflədir; bu qrupda N-Asetilsistein olmayan qrupa nisbətən aminotransferazaların aktivliyində, bilirubin səviyyəsində və tumor nekroz faktorunun (TNF) ifrazının miqdarında ciddi azalma olması təsdiq edilmişdir.

- öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə inkişaf etmiş qaraciyər çatmazlığının kompleks müalicəsində N-Asetilsistein və *Hepa-Merz* preparatının tətbiqi müqayisəli şəkildə öyrənilmiş və qeyd olunan xəstələrin müalicəsində N-Asetilsistein daha effektiv və ucuz başa gəlməsi təsdiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəticələrinin praktikada tətbiqi. Əldə edilmiş nəticələr akad. M.A.Topçubaşov adına Elmi Cərrahiyyə Mərkəzində və Respublika Kliniki Xəstəxanasında tətbiq edilmişdir.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. Eksperimentdə yaradılan mexaniki sarılıq modellərində qaraciyərin əsas biokimyəvi göstəricilərində, lipidlərin peroksidləşməsi və antioksidant müdafiəsi sistemlərində, endotoksikozun göstəricilərində, tumor nekroz faktorunun səviyyəsində və qaraciyərin parenximasında ciddi pozuntular baş verir.

2. Xoledoxları bağlanaraq mexaniki sarılıq inkişaf etmiş siçovullara N-Asetilsisteinin təyini qaraciyərdə baş verə bilən morfofunksional dəyişikliklərin qarşısını almaqla yüksək effektivliyə malik antioksidant kimi təsir göstərir.

3. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə əməliyyatönu və sonrakı dövrdə aparılan kompleks müalicədə N-Asetilsisteinin indiyə qədər antioksidant və

hepatoprotektor kimi istifadə olunan *Hepa-Merz* preparatından daha effektivdir.

Dissertasiyanın müzakirəsi. Dissertasiya materialları 21.06.2012-ci il tarixində ilkin müzakirədən və 01.12.2012-ci il tarixində akad. M.A.Topçubaşov ad. Elmi Cərrahiyyə Mərkəzində rəsmi aprobasiyadan keçmişdir.

Dissertasiyanın materialları aşağıdakı elmi konfranslarda müzakirə olunmuşdur: VI Avrasiya Cərrahları və Qastroenteroloqlarının Konqresi (Bakı, 2003); VIII International Euroasian Congress of Surgeons and Gastroenterologists (Tbilisi, Georgia, 2005); Gənc Təbib Alimlərin V-ci Beynəlxalq konfransı (Bakı, 2005); IX Beynəlxalq Avrasiya Cərrahiyyə və Qastroenteroloji Konfransı (Bakı, 2006); X International Euroasian Congress of Gastroenterology and Surgery (Isfahan, Iran, 2007).

Çap. Dissertasiya mövzusu üzrə 5 elmi məqalə, 5 tezis dövrü elmi nəşriyyatda dərc edilmiş və 1 metodik tövsiyə çap olunmuşdur.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya işi 154 kompyuter səhifəsində yazılmışdır. Girişdən, V fəsildən, yekundan, nəticələrdən və praktik tövsiyələrdən ibarətdir. Biblioqrafik göstəricisinə 223 ədəbiyyat mənbəyi daxil edilmişdir ki, onlardan 11-i vətən, 212-si isə əcnəbi müəlliflərin elmi əsərlərinə aiddir. Dissertasiya işi 22 cədvəl və 41 şəkil ilə illüstrasiya olunmuşdur.

İŞİN QISA MƏZMUNU

Dissertasiya işi eksperimental və kliniki hissələrdən ibarət olmuşdur.

Eksperimental tədqiqatın məqsədi qaraciyər çatmazlığının kompleks müalicəsində N-Asetilsiteinin effektivliyinin təyin edilməsi idi. Sıçovullar üzərində ümumi öd axarını bağlamaqla xolestaz modeli yaradılmışdır. Eksperimentlər 60 erkək sıçovul (çəkirləri 150-200 gram) üzərində aparılmışdır. Sıçovullar 3 qrupa bölünmüşlər: I - əsas, II - nəzarət və III - ŞAM qrupu. Hər qrupa 20 sıçovul daxil edilmişdir. Mexaniki sarılıq I və II qrupda olan sıçovullarda ümumi öd axarının liqatura ilə bağlanması nəticəsində əldə olunmuşdur. ŞAM qrupunda eyni laparotomiya aparılmış, xoledoxun altından liqatura keçirilərək bağlanmadan ucları qarın boşluğundan xaric edilmişdir. Biokimyəvi analizlər üçün qarın aortasından 4-5 ml qan götürərək qanda qələvi fosfataza (QF), aspartataminotransferaza (AsAT), alaninaminotransferaza (AlAT), γ -qlutamiltanspeptidaza (QQTTP), qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza, katalaza, amilaza, tripsin və lipazanın aktivliyi, tiobarbiturat turşusunun (TBT) aktiv maddələri, qlükozanın səviyyəsi təyin edilmişdir. Sıçovulların qaraciyərində baş vermiş mikroskopik dəyişiklikləri təyin etmək üçün eksperimentin 24 və 72 saatlarında, 7 və 14-cü günlərində onları letal dozada miorelaksant vurmaqla eksperimentdən çıxarır və morfoloji tədqiqat üçün qaraciyərlərinin orta payından toxuma götürülmüşdür.

Elmi işin eksperimental hissəsinin qısa məzmunu. Müayinə planına əsasən eksperimentə daxil edilən sıçovul qruplarında qanın biokimyəvi analizlərinin və qaraciyərlərindən alınmış toxumaların mikroskopik müayinəsinin nəticələrinə əsasən mexaniki sarılığın yaratdığı funksional və struktur dəyişikliklərin səviyyəsi araşdırılmışdır.

Qanda ümumi bilirubinin miqdarı eksperimentin 3-cü günündə I qrup sıçovullarda normaya nisbətən 7,5 dəfə (ümumi bilirubinin $95,25 \pm 3,2$ mkmol/l, birləşmiş bilirubin $69,5 \pm 9,7$ mkmol/l), 7-ci günündə 14,1 dəfə ($179,07 \pm 5,32$

mkmol/l), 14-cü günündə isə təxminən 19 dəfə artaraq orta hesabla $241 \pm 7,24$ mkmol/l-ə (birləşmiş bilirubin $169 \pm 5,55$ mkmol/l) çatmışdır. Bunlar onu göstərir ki, eksperimentin 7-ci və 14-cü günlərində siçovullarda ağır səviyyəli MS mövcud olmuşdur.

Nəzarət qrupunda olan siçovullarda lipidlərin peroksidləşməsinin göstəriciləri və antioksidant müdafiəsinin vəziyyəti onu deməyə əsas vermişdir ki, antioksidant müdafiəsinin adaptasiyaedici imkanlarının tükənməsi fonunda lipidlərin peroksidləşməsinin göstəriciləri kompensasiya edilməyən dərəcədə güclənmişdir. Katalazanın aktivliyi artıq birinci gündən sonra normadan 2 dəfə çox artmışdır. Plazmanın antioksidant aktivliyi normal göstəricilərdən 1,8 dəfə az olmuş ($P < 0,05$), tiobarbiturat turşusunun aktiv məhsullarının səviyyəsi isə qaraciyər çatmazlığı yaradıldıqdan 24 saat sonra normanı 7 dəfədən çox üstələmişdir. Xolestazın əsas göstəricisi olan qələvi fosfataza aktivliyi də həmin müddətdə normadan 2,3 dəfə yüksək olub, bu aktivliyi 14-cü günə qədər davam etmişdir. Xolestazın digər göstəricisi- qammaqlutamiltanspeptidaza (həm də sitolizin göstəricisidir) 14-cü gündə 3 dəfə artmışdır. Qaraciyərin hüceyrə nekrozunun və sitoliz sindromunun göstəriciləri olan AcAT, AlAT və laktatdehidrogenaza 24 saatdan sonra normal rəqəmlərdən müvafiq olaraq 1,8; 2,4 və 1,8 dəfə çox olub. Bu qrupdan olan siçovullar arasında letallıq 2-ci həftənin sonunda 50% təşkil etmişdir. Belə nəticənin əldə edilməsi eksperimental yolla qaraciyər çatmazlığının orta dərəcəli ağırlığının yaradıldığına və sitolik və xolestatik sindromun əmələ gəlməsinə dəlalət edir.

Nəzarət qrupuna daxil edilmiş siçovulların qaraciyər toxumasının mikroskopiyasında qaraciyər çatmazlığı modeli yaradılandan 3 gün sonra hepatositlərin distrofiyasından başlayaraq nekrotik prosesin əlamətlərinə qədər dəyişikliklər görmək mümkün olmuşdur. Mikropreparatda mərkəzi venanın ətrafında yerləşən qaraciyər hüceyrələri homogen sitoplazmaya sahib olduğu və kəskin eozinofil xarakteri daşımaqları görünmüşdür. Mitoxondrilərin membranlarının sərhədləri dəqiq deyil, yayılmış, daraqcıqları öz qabarığını itirmiş, ödemli olmuşdur. 7 gün sonra destruksiya ocaqları və hepatositlərin nekrozu qeyd edilmişdir. Periportal birləşdirici toxuma boyu damardan xaricə çıxmış eritrositlərlə bərabər limfositlər elementlərin toplanması görünmüşdür. Mərkəzi venalar isə, əksinə qanla dolmuşdurlar.

Beləliklə, aparılan biokimyəvi və patomorfoloji müayinələr qaraciyər çatmazlığı modeli yaradıldığını tam sübuta yetirmişdir.

N-Asetilsisteinin eksperimentdə tətbiqi. Eksperimentin növbəti seriyasında 20 siçovul üzərində (əsas qrup) qaraciyər çatmazlığı (QCC) modeli yaradıldıqdan sonra 3 gün ərzində qarın boşluğuna gündəlik 1 dəfə 1 ml 10%-li N-Asetilsistein (NAS) yeridilmişdir. Bundan sonra qarın aortasından qan alaraq biokimyəvi analizləri təyin edilmiş və qaraciyərin morfolojiyası öyrənilmişdir.

N-Asetilsistein yeridiləndə 1-ci sutkadan (qaraciyər çatmazlığı modeli yaradılandan keçən 2 gün) sonra qlükoza-6-fosfatdehidrogenazanın aktivliyi getdikcə azalaraq 7-ci gün normaya çatmışdır. Nəzarət qrupunda isə 7-ci gündə də bu fermentin aktivliyi normadan 1,4 dəfə yüksək olmuşdur. Oxşar dinamika özünü QF-nin dinamikasında da göstərmişdir: əsas qrupda QF-in səviyyəsi 1-ci gündə yüksələrək normadan 1,8 dəfə çox olur və 10-cu gündə normaya qədər azalmışdır.

Nəzarət qrupunda isə 10-cu gündə də QF-in aktivliyi normadan 1,2 dəfə yüksəlmişdir. Xolestazın digər göstəricisi sayılan QQTP-nin səviyyəsində də əsas qrupla nəzarət qrupu arasında ciddi fərq olduğu aydın görünmüşdür. Eyni zamanda qaraciyər hüceyrə nekrozunun və sitolizinin biokimyəvi göstəriciləri olan AsAT, AlAT və LDG, NAS yeridilən siçovullara nisbətən fərqli olmuş: 1-ci gün AsAT və AlAT - in aktivliyi normadan 1,5 dəfə çox artır və bu göstərici nəzarət qrupundan 1,4 dəfə az olmuşdur. Əsas qrupda katalazanın aktivliyi 1-ci gün normadan 1,2 dəfə çox yüksələrək 10-cu gün normaya qədər azalmışdırsa, nəzarət qrupunda bu aktivlik daha çox artmış və eksperimentin 10-cu günündə də normadan yüksək olmuşdur. Plazmanın antioksidant aktivliyi əsas qrupda 1-ci gün normaya enmiş; nəzarət qrupunda bu göstəricilər 1-ci gün 2,8 və 3-cü gün 1,6 dəfə çox olmuş, 7-ci gündə də normadan yüksək qalmışdır. LDH-nın da aktivliyi nəzarət qrupundan 1,2 dəfə aşağı rəqəmləri təşkil etmişdir. Amilazanın aktivliyi normadan 3,2 dəfə ($p<0,05$) yüksək olsa da, nəzarət qrupundakı aktivlikdən 1,2 dəfə ($p<0,05$) az olmuşdur. 7-ci gündə N-Asetilsistein almış siçovullarda amilazanın aktivliyi normal rəqəmlərə doğru dəyişdiyi halda, nəzarət qrupundakı bu göstərici normadan yüksək qalmışdır. Belə vəziyyət lipazanın aktivliyində də özünü saxlamışdır: 1-ci gün lipazanın göstəriciləri N-Asetilsistein alan siçovullarda normadan 2 dəfə çox olsa da, həmin rəqəmlər nəzarət qrupundakından 1,5 dəfə aşağı olmuşdur ($p<0,05$). 7-ci gündə əsas qrupda lipazanın aktivliyi normaya qədər azaldığı halda, nəzarət qrupunda hələ də normadan 1,8 dəfə yüksək olmuşdur ($p<0,05$). Tripsinin aktivliyi əsas qrupda 1-ci gündən sonra normadan 2,6 dəfə yüksək olduğu halda, yenə də nəzarət qrupunun göstəricilərindən 3,5 dəfə az olmuşdur ($p<0,001$). N-Asetilsistein alan siçovulların qanında antitripsin aktivliyi 2-ci və 7-ci gündə 1,8 dəfə yüksəlmişdirsə də, nəzarət qrupunda bu rəqəm 1,3 dəfədən çox olmamışdır. TBT - aktiv məhsullarının səviyyəsi əsas qrupda 7-ci günədək normaya qədər azaldığı halda, nəzarət qrupunda həmin dövrdə onun göstəriciləri normadan 2,8 dəfə çox olmuşdur.

N-Asetilsistein almış siçovulların qaraciyərindən alınan toxumaların mikroskopik müayinəsində qaraciyər toxumasının degenerativ dəyişikliyə uğramış sahələri ilə bərabər yağ və zülal distrofiyası, vakuolizasiyası və həmçinin hepatositlərin nekrozu görünmüşdür. Bunlarla bərabər qaraciyər hüceyrələrinin daha az dəyişiklikliyə uğrayan sahələri də mövcud olmuşdur. Nəzarət qrupuna nisbətən N-Asetilsistein alan qrupun qaraciyər toxumasında distrofiyanın dərəcəsi daha xəfif olmuşdur. Mitoxondrilər və dənəvari endoplazmatik şəbəkə nəzarət qrupundakından fərqli olaraq öz quruluşunu tam saxlayıb, daraqları (krista) yaxşı görünür, mitoxondrilərin matriksləri dəyişməyib, homogen olmuşdur. Nekroza uğramamış əksər hüceyrələrin nüvələri dəyişməyib xromatin dispensiya vəziyyətində, normal lizosomlar görünmüşlər. Nəzarət qrupundan fərqli olaraq öd kanallarının cuzi genişlənməsi mövcud olmuşdur. 7-14 gündən sonra mitoxondrilərin sayı olduqca artmış və hepatositlərin damar bölgələrində toplanmışlar. Daraqlar aydın görünür və dəqiq kontura malik, matriks davamlı olmuşdur. Dənəvari endoplazmatik şəbəkə mitoxondrilərinin membranlarına yönəlmiş və kifayət dərəcədə inkişaf etmişlər. N-Asetilsistein alan siçovullarda 14-cü gün letallıq 25%-dən çox olmamışdır.

Beləliklə, aparılan eksperimentin nəticələri belə qərara gəlməyə əsas verir ki, N-Asetilsistein təyin edilməsi qaraciyər çatmazlığı yaradılan siçovullarda antioksidant və hepatoprotektor təsiri göstərir, preparatın təsiri sayəsində hüceyrə səviyyəsində hepatoselulyar zədələnmə azalır, hepatositlərdə metabolizm proseslərinin intensivləşməsi fonunda adaptasion və regenerativ proseslər sürətlənir və həmçinin intoksikasiyanın və endotoksemiyanın səviyyəsi azalır. N-Asetilsistein eksperimentdə əldə edilən lipidlərin peroksidləşməsi (LPO) proseslərinə təsiri ilə bərabər onun membran-modullaşdırma qabiliyyəti, endoplazmatik strukturlara bərpaedici təsiri, mitoxondrilərin tənəffüs funksiyasını yaxşılaşdırması, hüceyrənin enerji mübadiləsini aktivləşdirməsi funksiyaları bu preparatın antioksidant və hepatoprotektor xüsusiyyətlərini təsdiq edir və eksperimental tədqiqatların nəticəsi, onu mexaniki sarılığı olan xəstələrdə baş vermiş qaraciyər çatmazlığının müalicəsində, bu xəstələrin əməliyyatönu hazırlığında və əməliyyatdan sonrakı müalicəsində tətbiq edilməsinin zəruriyiliyini sübut edir.

Tədqiqat işinin kliniki hissəsi. Tədqiqatlar xroniki daşlı xolestit və xoledoxolitiaz diaqnozu ilə stasionara qəbul edilmiş 80 xəstə üzərində aparılmışdır. Bunları 21-30 yaşında 8 xəstə, 31-40 yaşında 25, 41-50 yaşında 29, 51-60 yaşında 12 və 61 yaş ilə 70 yaş arasında 6 xəstə təşkil etmişdir.

Xəstələr 3 qrupa bölünmüşlər. I qrup - 20 xəstə, ənənəvi-ümumi qəbul edilmiş müalicəni alanlar; II - əsas qrup - 30 xəstə, ənənəvi-bazis terapiyası ilə bərabər *Hepa-Merz* preparatı alanlar və III qrup - 30 xəstə, ənənəvi müalicə kompleksinə eksperimentdə bizim tərəfimizdən antioksidant xüsusiyyətləri öyrənilmiş NAS preparatı daxil edilmiş xəstələr.

Xəstələrdən 12 (15%)-də yüngül dərəcəli mexaniki sarılıq (bilirubinemiya 40-60 mkmol/l), 27 (33,8%)-də orta ağırlıqlı (bilirubinemiya 60-80 mkmol/l) və 41 (51,2%)-də isə ağır dərəcəli mexaniki sarılıq (bilirubinemiya 80 mkmol/l-dən çox) qeyd olunmuşdur. Xəstələr mexaniki sarılığın müddətinə görə belə bölünmüşlər: 10 gün - 5 xəstə, 10 - 15 gün - 42 xəstə, 30 gün - 13 xəstə və 30 gündən artıq müddət ərzində anamnezində sarılıq olanlar - 5 xəstə. Hər qrupda xəstələr yaş, cins, sarılığın ağırlığı və müddəti baxımından təxminən bərabər dərəcədə təmsil olunmuşlar.

Biz qanda bilirubin və fraksiyalarını, xolesterini, β -lipoproteinləri, ümumi zülal, albumini, zülal fraksiyalarını, fibrinogeni, qaraciyər fermentlərini (QF, aminotransferazaları, QQTP), protrombin indeksini təyin etmişik. Endogen, bakterial intoksikasiyanı təyin etmək üçün intoksikasiyanın leykositar indeksini (İLİ) və orta kütləli molekulaların (OKM) metabolitlərinin səviyyəsinin təyin olunmasından istifadə etmişik. Bütün xəstələrdə intraoperasion xolangioqrafiya yerinə yetirmişik. 11 xəstəyə mexaniki sarılığın səbəbini dəqiqləşdirmək üçün retroqrad xolangiopankreatoqrafiya və 2 xəstəyə dəri üzərindən qaraciyərdaxili öd yolları punksiyası yerinə yetirmişik. Xoledoxolitiaz 15 xəstədə xolangitlə müşahidə olunmuşdur. Xolangiti olan xəstələr hər qrupda 5 xəstə olmaqla qruplar arasında bərabər təmsil olunmuşlar. 4 xəstədə indurativ pankreatit mövcud olmuşdur.

Tətbiq edilən fərqli hepatoprotektor və antioksidant müalicəsinin effektivliyini müqayisəli şəkildə təyin etmək üçün xəstələrdə ümumi zülalın, sidik cövhərinin, qlükozanın, qaraciyərin əsas fermentlərinin, bilirubinin, elektrolitlərdən kalium və natriumun, LPO məhsullarının, İLİ və OKM-in səviyyələrini, xolinesterazanın

aktivliyini, böyrəklərin funksiyasını, hemosta-zın əsas göstəricilərini və reohepatografiya ilə bərabər rəngli doppler ultrasəs müayinəsi (USM) vasitəsi ilə qaraciyərin qan təchizatının vəziyyətini təyin etmişik. Kliniki və laborator müayinələrdən alınmış nəticələrin statistik işlənməsi müasir tələblər nəzərə alınaraq, personal kompyuterdə Statistika 6,0 Microsoft Exel 2011 proqramından istifadə etməklə hesablanmışdır. Bütün hallarda dəqiqlik $p < 0,05$ olduqda doğru saymışıq.

Tətbiq etdiyimiz müalicə taktikasını aşağıdakı qaydada sıralaya bilərik:

- 1) Əməliyyatönu müvafiq dezintoksikasion, qaraciyər, böyrəklər və ürək-damar sisteminin funksiyalarını korreksiya edə bilən müalicənin aparılması.
- 2) Öd yollarında olan maniyənin qaldırılması və ödün sərbəst olaraq duodenuma daxil olmasının təmin edilməsi.
- 3) Mövcud olan intoksikasiyanın aradan qaldırılması (infusion-detoksikasion terapiya).
- 4) Daxili orqanlarda baş vermiş funksional dəyişikliklərin korreksiyası.
- 5) Qaraciyər çatmazlığından qaynaqlanan ensefalopatiyanın profilaktikası.

I qrupda ümumi zülalın səviyyəsi daxil olarkən normanın yuxarı göstəricisindən 28%, II qrupda 28,6%, III qrupda 28% az olmuş; cərrahi əməliyyatdan sonra müalicənin 7-ci günündə I qrupda zülalın səviyyəsi ilkin göstəriciyə nisbətən 1,8%, II qrupda 5,6%, III qrupda isə 10,1% yüksəlmişdir. Belə ki, III qrupda qaraciyərin zülal sintez etmə funksiyası daha tez və sürətlə yaxşılaşır: 3-cü gündə ümumi zülal 2 q/l, 7-ci gün 5,5 q/l və 10-cu gün 12 q/l artaraq normal göstəricilər sərhədləri daxilində yer almışdır. Belə dinamika protrombin indeksinin göstəricilərində də özünü göstərmişdir: protrombin səviyyəsinin ilkin göstəricisi I, II və III qrupda normadan 10-20% aşağı olmuş, I qrupda protrombin səviyyəsi müalicənin 3-cü günündə 2,2 vahid, 2-ci qrupda 5,2 vahid və III qrupda isə 7,8 vahid yüksəlmişdir. Sidik cövhərinin səviyyəsi də qruplar arasında daxil olarkən demək olarki normadan 0,9-1,1 mmol/l yüksək olmuş; onun səviyyəsi I qrupda müalicənin 10-cu günü, II qrupda 7-ci günü, III qrupda isə müalicənin 3-cü günü normaya düşmüşdür. I qrupa daxil edilən xəstələrdə AlAT-ın aktivliyi daxil olarkən normanın yuxarı səviyyəsindən bir neçə dəfə yüksək olmuşdur; aparılan ənənəvi müalicənin 3-cü günündə bu göstərici 17%, 7-cü günü 27,8%, 10-cu günü 55,6% azalmış və müalicənin 14-cü günü ilkin göstəricidən 65% azalsa da hələ də normanın yuxarı göstəricisindən 19,2% yüksək olmuşdur. *Hepa-Merz* alan II qrupda AlAT-ın səviyyəsi ilkin göstəriciyə nisbətən 3-cü gün 6,4%, 7-ci gün 20% olmuşdur. 10-cu günü 72,7% azalmış; müalicənin 14-cü günündə II qrupda AlAT-ın səviyyəsi normanın yuxarı səviyyəsindən 8,5% yüksək olmuşdur. III qrupda müalicənin 3-cü günü AlAT-ın səviyyəsi ilkin göstəricidən 15,7%; 7-ci günü 44,7%; 10-cu günü 80,6% azalmışdır. III qrupda müalicənin 14-cü günündə AlAT-ın səviyyəsi ilkin göstəricidən 85,3% az olmaqla normanın yuxarı səviyyəsindən yalnız 2,8% yüksəkdə olmuşdur. AsAT-ın səviyyəsi daxil olarkən qruplarda təxminən normadan 6-6,7 dəfə yüksək olmuş; müalicənin 10-cu günündə onun səviyyəsi 1-ci günə nisbətən I qrupda 2,5 dəfə, II qrupda 3,6 dəfə, III qrupda isə 5,2 dəfə azalmışdır. Müalicənin 14-cü günü AsAT-ın qandakı səviyyəsi I qrupda normanın yuxarı səviyyəsindən 75%, II qrupda 35%, III (əsas) qrupda isə yalnız 30% yüksək olmuşdur. Təyin edilən fermentlərdən QF-in göstəricisi daha tez

azalmağa meyilli idi: müalicənin 7-ci günü sarılığın səviyyəsi ilə bərabər QF-in də səviyyəsi aşağı enməkdə davam etmişdir. Fəqət bu enmə qruplar arasında dürüst fərqlilik göstərmişdir: I qrupda müalicənin 3-cü günü QF daxil olarkən mövcud olan göstəricinin 14,6%-i qədər azalmış; 7-ci günü bu göstərici 18,2%, 10-cu günü 36,3%, 14-cü günü isə ilkin göstəricidən 52% az olmuş (normadan 56,3% artıq); II qrupda isə bu göstəricilər müalicənin 3-cü günü ilkin göstəricidən 16,9%, 7-ci günü 29%, 10-cu günü 37%, 14-cü gün isə 63,1% az olmuşdur (normadan 20% artıq). II qrupda QF-in səviyyəsi müalicənin 3-cü günü daxil olarkən təyin edilən göstəricidən 16,6%, 7-ci günü 32%, 10-cu 46,7% və 14-cü gün 66,4% azalaraq normadan 13,6% artıq rəqəm təşkil etmişdir.

Ümumi bilirubinin səviyyəsi daxil olarkən I qrup xəstələrin qanında 87 ± 2 mkmol/l, II qrupda 93 ± 4 mkmol/l, III qrupda isə 94 ± 3 mkmol/l olmuş; aparılan müalicə nəticəsində və operativ müdaxilədən sonra 7-ci gün bilirubinin səviyyəsi I qrupda ilkin göstəricidən 24,1%, II qrupda 25,8%, III qrupda isə 40,4% azalmışdır; müalicənin 10-cu günündə bilirubinin səviyyəsi I qrupda normadan 12,4%, II qrupda 40% yüksək olmuşdursa, III qrupda həmin müddətdə bu göstərici artıq normal rəqəmlər çərçivəsində olmuşdur. Beləliklə, III qrupa daxil olan və bazis terapiyası ilə bərabər N-Asetilsisteinlə müalicə olunan xəstələr QF-in və birləşmiş bilirubinin səviyyələri I və II qrupdakı xəstələrə nisbətən daha sürətlə normaya doğru dəyişmişdir. QQTP-nin səviyyəsi də bunlara uyğun dəyişikliyə uğramışdır: müalicənin 10-cu günü QQTP-nin səviyyəsi I qrupda normanın yuxarı göstəricisindən 70%, II qrupda 38%, əsas qrupda isə 12% yüksəlmişdir. LDH göstəriciləri müalicənin 7-ci günü I qrupda ilkin göstəricidən 17,5%, II qrupda 30%, əsas (III) qrupda isə 42%-i qədər azalmışdır; LDH I qrupda 10-cu günü ilkin göstəricinin 32,6%-i qədər, II qrupda 35,8%, III qrupda isə yenə də 42%-i qədər aşağı düşmüş; müalicənin 14-cü günü LDH-nin səviyyəsi I qrup xəstələrdə normal göstəricinin yuxarı səviyyəsindən 2 dəfə, II qrupda 1,3 dəfə, III qrupda isə yalnız bir dəfə artmışdır.

Xolinesterazanın aktivliyi I qrup xəstələrdə daxil olarkən normanın aşağı göstəricisindən 12,8% aşağı olmuş, aparılan ənənəvi müalicənin 14-cü günündə ilkin göstəricidən 10,2% artmış, lakin yenə də normanın aşağı həddinə çatmamışdır (10 vahid və ya 7% az idi). Bu göstərici II qrupda müalicənin 14-cü günü normanın aşağı səviyyəsindən 5 vahid və ya 3,6% aşağı olmuş; III qrupda isə xolinesterazanın aktivliyi 14-cü gündə normanın aşağı səviyyəsindən 1,4% və ya 2 vahid yüksəlmişdir. I qrupda olan xəstələrdə cərrahi əməliyyatdan sonra LPO göstəriciləri MS fonunda yüksək olub, müalicə nəticəsində (tradision üsulla) tədricən azalaraq, adekvat rəqəmlərə enmişdirsə də, lakin yenə də normadan yüksək səviyyədə qalmışdır. Bu qrupda İLİ-nin göstəricisi 1-ci gün normadan təxminən 6-7 dəfə yüksək olmuş, aparılan tradision müalicə nəticəsində tədricən azalaraq 7-ci gündə 2 dəfə normadan artıq rəqəm təşkil etmiş və yalnız 10-cu gündə normaya enmişdir; belə dinamika özünü OKM-in göstəricilərində də biruzə vermişdir. Şiff əsası və TBT-aktiv maddələrinin səviyyələri isə 7-ci gündən başlayaraq azalmışdır; α -tokoferolun səviyyəsi isə bir qədər yüksəldikdən sonra, tədricən azalmışdır. Dien konyuqatlarının səviyyəsi III qrupda müalicənin 7-ci günündə ilkin göstəricilərə nisbətən 36% aşağı düşdüyü halda, belə patoloji prosesi olan və *Hepa-Merz* -lə müalicə olunan 2-ci qrupda isə bu göstərici yalnız 11% təşkil etmişdir. α -

tokoferolun səviyyəsi əsas qrup xəstələrin qanında müalicənin 7-ci günündə 58,5 mkg/ml, 10-cu gündə isə 21 dəfə yüksəlmiş; bu göstəricilər *Hepa-Merz* alan xəstələrdə müvafiq olaraq 16,3 mkg/ml və 1,2 dəfə təşkil etmişdir. NAS alan xəstələr qrupunda isə nəinki LPO prosesindəki, hətta digər göstəricilərdə yaxşılaşmaya doğru dəyişmişdir. Həmçinin α -tokoferolun səviyyəsinin müsbət dinamikası III qrupda daha dəqiq ortaya çıxmışdır. Klinikaya daxil olarkən xəstələrdə qruplar arasında qanın laxtalanma funksiyasını göstərən parametrlər arasında demək olar ki, elə bir ciddi fərq olmamışdır. Fəqət aparılan fərqli müalicə nəticəsində bu göstəricilər yaxşılığa doğru müxtəlif dərəcədə dəyişikliyə uğradığı aşkar olmuş, amma III qrupun hemokoaqulyasiya göstəriciləri I və II qruplara nisbətən daha adekvat dərəcədə dəyişiklərə uğramışdır.

II və III qrup xəstələrdə daxil olarkən doppleroqrafiyada portal venada qan axını sürət göstəricisi (V_{orta} -sm/s) normaya nisbətən 16,5%, portal venada dövr edən qan həcmi (Γ - ml/dəq) qiymətlərində 24,8% və resistantlik indeksinin göstəricilərində 17,4% azalma olduğunu təyin etmişik. Aparılan müalicənin 10-cu günü qapı venasında hemodinamikanın vəziyyəti III qrupda demək olarki normal rəqəmlərə qədər dəyişmişdirsə də, II qrupda bu göstəricilər cüzidə olsa normadan artıq olmuşdur. II qrup xəstələrdə III qrupa nisbətən öd yollarının keçiriciliyi bərpa edildikdən 7 gün sonra reoqrammanın amplitudası 14,6%, reoqrafik indeks 18,7%, damarların qanla dolmasının orta sürəti 2,5% artmış, α -1 və α -2 -nin qiymətləri isə uyğun olaraq 8,8% və 2,3% az olmuş; 10 gün sonra isə reohepatoqrammanın göstəriciləri III qrupa nisbətən 23-25% fərq göstərmiş və bu statistik dürüst olmuşdur.

Beləliklə, *Hepa-Merz* -lə aparılan müalicə ilə müqaisədə bizim III qrupa daxil olan xəstələrdə istifadə etdiyimiz NAS preparatının daha effektiv olmasını reohepatoqrammaların dinamikasının analizində bir daha təsdiq olunduğunu deyə bilərik. USM-də xəstələrin nazik bağırsağında selikli qişanın büküşlərinin I və II qruplarda III qrupa nisbətən azalmasını və bağırsaqdaxili maye toplantısının daha az miqdarda olması təyin edilmişdir. III qrupda müalicənin 3-cü günü USM-də nazik bağırsağın diametri 26 ± 2 mm olduğu halda, II qrupda 30 ± 2 mm, I qrupda isə 33,3mm olmuş; əsas qrupda 25% halda bağırsaq daxilində maye toplantısı qeyd edilmiş, II qrupda 42%, I qrupda isə 45% xəstədə bu əlamət təyin olunmuşdur. Hepatoprotektorların hər hansının təyin edilməsi qaraciyərin funksiyasını yaxşılaşdırmış və bu da böyrəklərin funksiyasına müsbət təsir göstərmişdir. Amma III qrupda bu müsbət təsir II qrupa nisbətən daha yüksək olmuşdur. Eyni zamanda hər 2 qrupun göstəriciləri də I qrupa daxil olan xəstələrin böyrəklərinin fəaliyyətinin bərpasının göstəricilərindən daha yüksək olmuşdur. Bu yaxşılaşma əsasən yumaqçıq filtrasiyası və dəqiqəlik diurezdə özünü göstərmişdir. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılığı olan xəstələrdə tətbiq edilən müalicənin effekt verməsinin kriteriyaları xəstənin şikayətlərinin aradan qalxması, dəri qaşınmasının tədricən azalması, iştahasının bərpası, ümumi vəziyyətin yaxşılaşması, sarılığın azalaraq keçməsi, biokimyəvi göstəricilərin və qaraciyərin və böyrəklərin funksiyasının yaxşılaşması və portal qan təchizatının normallaşması sayılmışdır.

Bütün hallarda xolesistektomiya yerinə yetirilmişdir; bu zaman mövcud olan patoloji prosesin xarakterindən asılı olaraq 9 halda xoledoxoduodenostomiya, 71 halda isə xoledoxostomiya tətbiq edilmişdir. Cərrahi əməliyyat zamanı təsdiq

edilən indurativ pankreatit və xoledoxun strikturası olan xəstələrdə, həmçinin xoledoxun diametri 1,5 cm - dən geniş olan hallarda 9 xəstəyə xoledoxoduodenostomiya (Yuraş üsulu) yerinə yetirilmişdir. Xəstələrə qruplar üzrə aparılan cərrahi əməliyyatların növləri, postoperasion fəsadlar və əməliyyatdan sonra çarpayıda qalma günlərinin sayı 1-ci cədvəldə əks etdirilmişdir.

Cədvəl 1.

MS olan qruplarda aparılan cərrahi əməliyyatların növləri, əməliyyatdan sonrakı fəsadlar və əməliyyatdan sonra çarpayıda qalma günlərinin sayı.

Əməliyyatın növü	Qruplar			Cəmi
	I	II	III	
Xolesistektomiya	20	30	30	80
Əməliyyatdan sonrakı fəsadlar:	3(15%)	2(6,6%)	1(3,3%)	6(7,5%)
Yara irinləməsi	3	1	-	4
Pnevmoniya	2	1	-	3
Tromboflebit	1	-	1	2
Ölüm	-	-	-	-
Xoledoxoduodenostomiya	2	3	4	9
Xoledoxostomiya	18	27	26	71
Dəri üzərindən xolangioqrafiya və xaricə drenləmə	-	1	1	2
Retroqrad xolangiopankreatoqrafiya	2	5	4	11
Əməliyyatdan sonra çarpayı günləri	15,5	14,5	12,6	14,2

Əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalara və xəstələrin çarpayıda qalma günlərinin sayına nəzər saldıqda bu göstəricilərin N-Asetilsistein alan qrupda daha yaxşı olmasını qeyd etmişik. Cərrahi əməliyyatlardan sonrakı fəsadlar I qrup xəstələr arasında 6, II qrupda isə 3 xəstədə baş verdiyi halda, N-Asetilsistein təyin edilmiş III qrupda yalnız 1 xəstədə baş vermişdir.

Mexaniki sarılığa səbəb olan xoledoxolitiazın aradan qaldırılmasından sonra əvvəlcə mövcud olan əlamətlərin reqressiyasının dinamikasına nəzər saldıqda (Cədvəl 2) aydın olur ki, mexaniki sarılığın törətdiyi əlamətlər əsas (III) qrup xəstələr arasında I və II qrupda olan xəstələrə nisbətən daha sürətlə reqressiyaya uğramışdır.

Başqa sözlə tədqiqatlarımız təsdiq edir ki, N-Asetilsistein alan xəstələrdə xolestatik reaksiya daha tez sönür, qaraciyərin və böyrəklərin parenximasında qan dövranı nisbətən daha tez və yüksək səviyyədə bərpa olunur.

Cədvəl 2.

MS-in səbəbi aradan qaldırıldıqdan sonra kliniki əlamətlərin qruplar arasında reqressiyasının dinamikası.

Əlamətlər	Qruplar
-----------	---------

	III qrup (n=30)		II qrup (n=30)		I qrup (n=20)	
	1-ci gün	10-cu gün	1-ci gün	10-cu gün	1-ci gün	10-cu gün
Sarılıq	30	2(6,6%)	30	5(16,16%)	20	4(20%)
Dəridə qaşınma	30	-	30	3 (15%)	20	4 (20%)
Ensefalopatiya	23	1	22	2	18	2
Qaraciyərin böyüməsi	19	1	18	3	13	3

Tədqiqat zamanı aydın olmuşdur ki, mexaniki sarılığın törətdiyi əlamətlər əsas (III) qrup xəstələr arasında I və II qrupda olan xəstələrə nisbətən daha sürətli regressiyaya uğramışdılar; III qrupda qaraciyərin funksional sınaqları I və II qrupa nisbətən dürüst olaraq daha çox yaxşılaşmış, lakin mexaniki sarılığın səbəbi aradan qaldırılmayınca bu göstəricilər yaxşılaşsa da normadan yenə də yüksək səviyyədə qalmışdılar.

NƏTİCƏLƏR

1. Siçovulların ümumi öd axarının bağlanması onlarda mexaniki sarılığın və bu fonda qaraciyər funksiyasının pozulması modelini yaratmış; eksperimentin birinci 3 günündə qaraciyərin əsas fermentlərindən ALAT-, AsAT-, QF- və QQTP-nin səviyyələri 2-3 dəfə yüksəlmiş, antioksidant müdafiə sistemi 1,8 dəfə azalmış, qanda ümumi bilirubinin səviyyəsi 3-4 dəfə normadan yüksək olmuş, əsasən də onun birləşmiş hissəsi üstünlük təşkil etmişdir. Bu zaman mexaniki sarılığın ağırlığından və müddətindən asılı olaraq, qaraciyərin parenximasında distrofik dəyişikliklərdən başlayaraq, hepatositlərin nekrozuna qədər inkişaf edən morfoloji dəyişikliklər ortaya çıxmışdır.

2. Mexaniki sarılıq zamanı lipidlərin peroksidləşməsinin kompensasiya edilə bilməyən artması və antioksidant müdafiəsinin zəifləməsi, hepatositlərin zədələnərək qaraciyərin funksiyalarının ciddi dərəcədə pozulması, bu kontingent xəstələrin cərrahi müalicəsində antioksidant və hepatoprotektorların kompleks terapiyası sxeminə əlavə edilməsini patogenetik baxımdan zəruri edir.

3. N-Asetilsistein qrupunda, nəzarət qrupundakı siçovullara nisbətən qanda ALAT və AsAT - in səviyyələri 1,4 dəfə, QF 1,9 dəfə, QQTP 2,8 dəfə, ümumi bilirubinin səviyyəsi 1,3 dəfə az, plazmanın antioksidant aktivliyi isə 1,6 dəfə çox olmaqla, qaraciyərin parenximasında distrofik dəyişikliklər daha xəfif qeyd edilmişdir. Biokimyəvi qan analizləri və morfoloji tədqiqatlar sayəsində N-Asetilsisteinin eksperimental mexaniki sarılıq fonunda qaraciyərdə baş verən funksional və struktur pozuntularını önləyən effektiv bir antioksidant və hepatoprotektor olması təsdiqlənmişdir.

4. Mexaniki sarılıqlı xəstələrdə ənənəvi bazis terapiyası ilə müqaisədə, həmin terapiyaya *Hepa-Merz* əlavə edilməsi nəticəsində əməliyyatdan sonrakı 14-cü gün

QF-nin səviyyəsi birincilərin göstəricilərindən 11%, QQTP 32%, AlAT 15%, AsAT 1,1 dəfə, LPO göstəriciləri 11% çox azalır; xolinesterazanın aktivliyi isə 3 vahid çox yüksəlmişdir.

5. Əməliyyatdan sonrakı bazis terapiyaya N-Asetilsistein əlavə edilən xəstələrdə *Hepa-Merz* alanlarla müqaisədə QF-in səviyyəsi 3,1%, QQTP-nin 26%, AlAT-ın 5,3%, AsAT-ın 1,6 dəfə, LPO-nun göstəriciləri 25% çox azalmış, xolinesterazanın aktivliyi isə 11 vahid çox yüksəlmişdir.

6. Reohepatoqramma N-Asetilsistein təyin olunan qrup xəstələrdə *Hepa-Merz* -lə müalicə olunan qrupa nisbətən daha tez normallaşmışdır.

7. Mexaniki sarılığın cərrahi müalicəsində kompleks bazis terapiyasına N-Asetilsisteinin əlavə edilməsi müalicənin effektivliyini yüksəltmişdir.

PRAKTİKİ TÖVSIYYƏLƏR

1. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq zamanı qaraciyərin funksiyaları ciddi pozulduğunda əməliyyatı gündəlik 10%-li 10ml N-Asetilsistein məhlulu venadaxili yeridilərək terapiya aparılmalıdır.
2. Mexaniki sarılıq olan xəstələrdə qaraciyər çatmazlığını müalicə etdikdə tətbiq edilən ənənəvi kompleks müalicə sxemi ilə bərabər N-Asetilsisteinin vena daxilinə 10%-li məhlulunun 10ml olmaqla gündə 2 dəfə yeridilməsi məqsədə uyğundur.
3. Qaraciyər çatmazlığının profilaktikasında və müalicəsində N-Asetilsisteinin mexaniki sarılığın erkən çağlarından başlayaraq tətbiq edilməsi məsləhətdir.

Dissertasiya işinə aid çap olunmuş elmi işlərin siyahısı.

1. Mexaniki sarılığı olan xəstələrin kompleks müalicəsinin prinsipləri // Avrasiya Cərrahları və Qastroenteroloqlarının VI-cı Konqresi. Bakı, 2003, s. 41-42. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
2. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə qaraciyər çatmazlığının müalicəsi (ədəbiyyat icmalı) // Sağlamlıq №4, 2010, s. 7-11. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
3. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə antioksidant və intoksikasiya göstəricilərinin dinamikasına N-Asetilsisteinin təsiri // Cərrahiyyə №3, 2010, s. 47-52. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
4. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə qaraciyərin funksiyasının korreksiyasında N-Asetilsisteinin tətbiqinin nəticələri // Az. Tibb Jurnalı №3, 2010, s. 60-64. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
5. Eksperimental mexaniki sarılıqda qaraciyərin funksional pozğunluğunun profilaktikası // Az. Tibb Universitetinin 80 illiyinə həsr olunmuş Konfransın materialları. Bakı 2010, s. 41-42. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
6. Öd daşı mənşəli mexaniki sarılıq olan xəstələrdə operativ müdaxilədən əvvəl və sonra qaraciyərin mikrosirkulyasiyasının dinamikasına N-Asetilsisteinin təsiri // Cərrahiyyə №2, 2011, s. 47-52. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
7. Mexaniki sarılıq zamanı yarana bilən qaraciyər çatmazlığının profilaktikası və müalicəsi. Metodik tövsiyyə. Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin 22

Aprel 2011-ci il, 17 saylı Kollegiyasının qərarı ilə. Bakı, 2011. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)

8. Влияние Н-Ацетилсистеина на функции печени крыс при механической желтухе // Georgian Medical News, No 6 (195) 2011, s. 92-95.
9. Влияние Н-Ацетилсистеина на функции печени крыс при механической желтухе // II Международный медицинский конгресс «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы», 7-8 июня 2011 года, Москва, s. 65-66. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
10. The effect of N-Acetylcysteine on antioxidant protective values and endogenic intoxication in patients with obstructive jaundice of cholelithic etiology // XVI. Annual Meeting of the European Society of Surgery. (ESS) November 22-24, 2012, Istanbul, s. 641-642. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)
11. N-Asetilsisteinin mexaniki sarılıq olan xəstələrdə qaraciyərin bəzi funksiyalarına təsiri // Professor Həsən Abbas oğlu Sultanovun 80 illik yubileyinə həsr edilmiş elmi-praktik konfransın materialları. s. 42. (Həmmüəllif.: İsayev H.B.)

ФАРИЗ АЛИШИР оглы АБДУЛЛАЕВ

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ Н-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОГО ГЕНЕЗА

РЕЗЮМЕ

При механической желтухе (МЖ), морфо-функциональные изменения приводят к серьёзным ухудшениям функции печени. Главным направлением при осложнениях такого генеза, является внесение в комплекс лечения препаратов с антиоксидант- и гепатопротективным действиями.

Целью нашего исследования было изучение эффективности Н-Ацетилцистеина (НАЦ) при лечении печёночной недостаточности на фоне МЖ. Исследования проводились на 60-и крысах а также в клинике, на 80-и больных с МЖ. Для достижения поставленной цели на 40-х крысах была создана модель МЖ путём лигирования холедоха, а на остальных 20 крысах (III группа) эксперимент заканчивался только взятием холедоха на лигатуру без лигирования. 20 крыс в I группе, после создания модели, получали базисную терапию с применением НАЦ; крысы во II группе базисную терапию и Гепат-Мерц; в III группе только базисную терапию.

Мы сравнительно изучили микроциркуляцию печени, активность специфических ферментов, параметров перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, и патоморфологические изменения в печени. У крыс, получавших НАЦ, вышеуказанные показатели восстанавливались на 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки после эксперимента быстрее и эффективней по сравнению с двумя другими группами.

Применение НАЦ и Гепат-Мерца в клинических исследованиях на 80-и пациентах, которые были разделены на 3 группы и изучены сравнительно, также доказали положительное влияние Н-Ацетилцистеина на печеночную функцию и на микроциркуляцию.

Результаты наших исследований подтвердили наличие антиоксидантной и гепатопротективной функции НАЦ-а и доказали, что каждодневное внутривенное введение 10 мл 5%-го его раствора, оказывает по сравнению с широко применяемым препаратом Геп-Мерц более существенное влияние на печень. Возможность использования НАЦ в любой форме, отсутствие его побочных действий, а также достаточно низкая цена, делает его назначение важным при механической желтухе осложнённым печёночной недостаточностью.

FARIZ ALISHIR ABDULLAYEV

RESULTS OF APPLICATION OF N-ACETYLCYSTEINE AT SURGICAL TREATMENT OF A MECHANICAL JAUNDICE WITH BILIARY STONE GENESIS

SUMMARY

The pathomorphological changes in liver during mechanical jaundice, led to the developing of endotoxemia and to decrease of antioxidant protection. The mainstream of pre – and postoperative complex treatment at patients with liver failure due to mechanical jaundice, should be performing with the medicines with hepatoprotective and antioxidant influence. The main aim of our study was to evaluate the N-Acetylcysteine (NAC) effectiveness.

60 rats were divided into three groups: I – received basis therapy; II treated with NAC and the Sham group. Model of the mechanical jaundice was achieved by ligation of a common bile duct at 40 rats and in 20 rats during operation common bile duct was exposed and overtaken with ligature without knotting. A 10% - 5,0 ml NAC solution was infused intraperitoneally. We assessed the hepatic microcirculation with method reohepatography, histology of liver tissue and the parameters of oxidative stress. The results from the NAC group revealed a significant improvement in liver microcirculation and hepatocytes functions, compare to the group with Hepa-Merz. Histological analysis shows the better results of the recovery of pathomorphological changes between the compare groups. Our study suggests that NAC effectively protects against endotoxicity during jaundiced liver.

Usage and comparable assessment of the applying of NAC and Hepa-Merz at 80 patients, which were divided into three groups, also approved the effectiveness of the NAC on the way of improving liver function and microcirculation.

The results of clinical observations show, the hepatoprotective and antioxidative properties of NAC and suggest that administration 5%-10 ml of this medicine, is more effective compare with Hepa-Merz. The use of the NAC in different forms of introducing, not registered side effects, low price costs give possibilities to use this medicine for the treatment of mechanical jaundice complicated with liver failure.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Ofset çap üsulu.
Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Tiraj 100

На правах рукописи

**Министерство Здравоохранения Азербайджанской Республики
Научный Центр хирургии им.акад.М.А.Топчубашова**

ФАРИЗ АЛИШИР оглы АБДУЛЛАЕВ

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ Н-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ
ЖЕЛЧНОКАМЕННОГО ГЕНЕЗА**

3213.01 – Хирургия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2013

