

# Azərbaycan Onkologiya Jurnalı

Milli  
Onkologiya  
Mərkəzi



National  
Center of  
Oncology

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə  
Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi  
Onkoloqların Elmi Cəmiyyəti

YARIM İLLİK ELMİ-PRAKTİKİ JURNAL

## BAŞ REDAKTOR

*akademik C.Ə.Əliyev*

**Baş redaktorun müavini**  
*professor M.Q.Məmmədov*

## REDAKSİYA HEYYƏTİ

**Ə.C.Əliyev**, *tibb elmləri doktoru, professor*

**A.R.Əliyev**, *tibb elmləri doktoru, dosent*

**İ.H.İsayev**, *tibb elmləri doktoru, professor*

**Ə.X.Kərimov**, *tibb elmləri doktoru, professor*

**S.R.Qiyasbəyli**, *tibb elmləri doktoru, dosent*

**F.Ə.Mərdanlı**, *tibb elmləri doktoru, professor*

**Ə.Ə.Soltanov**, *tibb elmləri doktoru*

**R.A.Hüseynova**, *tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent*

**R.S.Zeynalov**, *tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent*

**Jurnalın məsul katibi**

*K.K.Nurubəyli*

## EDITOR-IN-CHIEF

**J.A.Aliyev**, *academician*

**Deputy Chief Editor**

**M.G.Mammadov**, *professor*

## EDITORIAL BOARD

**A. J.Aliyev**, *professor, Ph.D., Sc.D.*

**A.R.Aliyev**, *Ph.D., Sc.D.*

**I.H.İsayev**, *professor, Ph.D., Sc.D.*

**A.Kh.Karimov**, *professor, Ph.D., Sc.D.*

**S.R.Giyasbəyli**, *Ph.D., Sc.D.*

**F.A.Mərdanlı**, *professor, Ph.D., Sc.D.*

**A.A.Soltanov**, *Ph.D., Sc.D.*

**R.A.Hüseynova**, *Ph.D.*

**R.S.Zeynalov**, *Ph.D.*

**Executive secretary of the journal**

*K.K.Nurubayli*

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

**Redaksiyanın ünvanı:**

370011, Bakı şəh.,  
H.Zərdabi küç., 79 B.

**Tel:** (+99412) 537-08-11 (2946)

**Dizayner:**

*K.Ə.Məcidov*

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya  
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:

[www.mom.gov.az](http://www.mom.gov.az)

1  
'22

Çapa imzalanmışdır 24.11.2021.

Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 12

Sifariş № 458. Tiraj 100



*mətbəəsində çap edilmişdir.*

Azərbaycan Respublikasının Ədliyyə Nazirliyi  
Mətbu nəşrlərin reystrinə daxil edilmə nömrəsi  
№ 3930, 21.11.2014-cü il tarixindən

## İCMALLAR

- 6 *C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev*  
**İmmuno-onkologiya: bioloji əsasları, müasir vəziyyəti**

- 12 *M.K.Мамедов*  
**Опухолевый рост: биологические и патологические процессы и важнейшие клинико-функциональные параллели**

## ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- 22 *C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev, Ü.Z.Nəbizadə, E.H.Quliyev, K.İ.Kazımov, G.H.Nəsirova, N.M.Əskərov, G.R.Naci, R.N. Rzayev, B.X.Səfəraliyeva*  
**Yerli yayılmış qeyri kiçik hüceyrəli ağciyər xərçənginin III mərhələsinin İMRT və 3D-CRT metodları ilə şüa müalicəsi**
- 27 *Д.А.Алиев, Р.С.Исмаил-заде, Н.А.Мамедова, А.А.Насирли*  
**Современное состояние лечения детей с медуллобластомой**
- 32 *Ə.C.Əliyev, İ.C.Əliyeva, F.P.Giammarile, N.M.Talıbova, G.Z.Əliyeva, F.Ə.Novruzov*  
**Qalxanabənzər vəzi xərçənginin diaqnostikasında incə iynə aspirasiyası biopsiyası ilə əməliyyat sonrası histopatologiya müayinələrinin qarşılıqlı müqayisəsi**
- 36 *Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, F.Ə.Zeynalov, V.Y.Abdullayev, Q.N.Kərim-zadə, S.Seyranqızı*  
**Qarın boşluğu üzvlərinin xərçəngi zamanı baş vermiş mürəkkəb fəsadların aşkar edilməsi və onların cərrahi yol ilə korreksiyasının müalicəsi**
- 39 *M.K.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов*  
**О перспективах изучения онкологических аспектов герпесвирусных инфекций человека**
- 45 *P.A.Гусейнова, Ш.Ш.Алиева, Л.П.Халафова, М.К.Мамедов*  
**Об исследованиях азербайджанских ученых в области изучения интеркуррентных вирусных инфекций у онкологических больных**
- 50 *A.M.Əliyeva*  
**Qalxanabənzər vəzin cərrahi əməliyyatlarından sonra hipokalsemiya riski**
- 53 *M.S.Babayev, A.M.Əhmədova*  
**Kəskin limfoblast leykozlu uşaqlarda konsolidasiya etapında toksiki hepatitin gedişi və müalicə taktikası**
- 57 *E.M.Sadiqov*  
**Ağız suyu vəzi patologiyalarında kompression elastografiyanın rolu**
- 62 *Ş.T.İbadova*  
**Menopauza dövründə olan qadınlarda endometriyanın hiperplastik proseslərində endometriya xərçənginin erkən diaqnostikası**
- 65 *S.Y.Qaraisayeva*  
**Onkoloji xəstələrdə acinetobacter baumannii bakteriyaların antibiotiklərə olan rezistentliyi**
- ## QISA MƏLUMATLAR
- 68 *Д.А Алиев., С.Э. Рагимзаде, Т.А.Наджафов, Л.А. Меджидова, К.Б. Фархадзаде*  
**Роль хирургического лечения в терапии больных IV стадией рака молочной железы**
- 70 *ДЖ.Ф.Курбанова, Н.Б.Меджидова, Л.Я.Ахмадова*  
**Оценка эффективности применения диатермоэлектрокоагуляции в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин**

- 73 *A.Ф.Марданлы, Б.Х.Сафаралиева*  
**Ситуационный анализ заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике**
- 76 *T.N.Kosayeva*  
**Dünyada və Azərbaycanda yumurtalıq xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri**
- 79 *K.M.Абдуллаев, Г.М.Мамедов*  
**О первом этапе применения метода рентгеновской томографии**
- 81 *K.N.Əmirəliyev, Ç.R.Rəhimov*  
**Burunun həcmli qüsurlarının paramedian alın dilimi ilə aradan qaldırılması üsulunun səmərəliliyinin öyrənilməsi**
- 85 *Ю.А.Ахмедов*  
**Сероэпидемиологическая характеристика лимфотропных вирусных инфекций, выявленных у больных лимфомами в Азербайджане**
- 88 *A.T.Kazımov, S.S.Vətənxə, S.A. Sarıyev*  
**Vərəm limfadeniti və digər boyun adenopatiyaların kompyuter tomoqrafiya differensasiyası**
- 90 *L.M.İbişova*  
**Naxçıvan iqtisadi regionunda yumurtalıq xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri**
- 92 *A.N. Məmmədov*  
**Gəncə-Qazax iqtisadi rayonunda ağız boşluğu və udlaq xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri**

## REVIEWS

- J. Aliyev, I. Isayev*  
6 **Immuno-oncology: biological fundamentals, current situation**
- M. Mamedov*  
12 **Tumourous growth: biological and pathological processes and most important clinical and functional parallels**

## ORIGINAL ARTICLES

- J. Aliyev, I. Isayev, U. Nabizade, E. Guliyev, K. Kazimov, G. Nasirova, N. Asgarov, G. Haji, R. Rzayev, B. Safaraliyeva*  
22 **Radiation treatment of IMMRT and 3D-CRT techniques of local non-small cell lung cancer III**
- J. Aliyev, R. Ismail-zade, N. Mammadova, A. Nasirli*  
27 **Current states of treatment of children with medulloblastoma**
- A. Aliyev, I. Aliyeva, F. Giammarile, N. Talibova, G. Aliyeva, F. Novruzov*  
32 **Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy versus postoperative histopathology for diagnosing thyroid malignancy**
- A. Kerimov, N. Askerov, F. Zeynalov, V. Abdullayev, G. Kerim-zade, S. Seyrankizi*  
36 **Complex complications arising from cancer of the abdominal organs and their treatment by surgical correction**
- M. Mamedov, S. Giyasbeyli, R. Zeynalov*  
39 **Perspectives of studying of oncological aspects of human herpetic infections**
- R. Huseynova, Sh. Aliyeva, L. Khalafova, M. Mamedov*  
45 **About researches of Azerbaijanian scientists in field of studying of intercurrent viral infections among cancer patients**
- A. Aliyeva*  
50 **Risk of hypocalcemia after surgical operations of thyroid gland**
- M. Babayev, A. Ahmadova*  
53 **The course of toxic hepatitis at the stage of treatment consolidation acute leukemia in children**
- E. Sadıgov*  
57 **The role of strain elastography in pathologies of the salivary glands**
- Sh. İbadova*  
62 **Early diagnosis of endometrial cancer in hyperplastic processes of the endometrium in women in the period of menopause**
- S. Y. Garaisayeva*  
65 **Antibiotic resistance of acinetobacter baumannii bacteria in oncological patients**
- BRIEF COMMUNICATIONS**
- J. Aliev, S. Rahimzade, T. Najafov, L. Majidova, K. B. Farhadzade*  
68 **The role of surgical treatment in the therapy of patients with stage IV breast cancer**
- C. Qurbanova, N. Majidova, L. Akhmadova*  
70 **Evaluation of the efficiency of the application diathermoelectrocoagulation in the treatment of benign diseases of the cervix in women**

- 73 *F.Mardanlı, B.Safaraliev*  
**Situational analysis of the incidence of uterine cancer in the Republic of Azerbaijan**
- 76 *T.N.Kosayeva*  
**Epidemiological characteristics of ovarian cancer in the World and in Azerbaijan**
- 79 *K.Abdullayev, G.Mamedov*  
**Concerning the first period of X-RAY tomography application**
- 81 *K.Amiraliyev, Ch.Rahimov*  
**Studying the effectiveness of the paramedian forehead flap for reconstruction of large nasal defects**
- 85 *Y.A.Akhmedov*  
**Seroepidemiological characteristics of lymphotropic viral infections, detected at lymphoma patients in Azerbaijan**
- 88 *A.Kazimov, S.Vatankha, S.Sariyev*  
**Tuberculosis lymphadenitis differentiation with other neck adenopathies by computed tomography**
- 90 *L.M.Ibishova*  
**Epidemiological features of ovarian cancer in Nakhchivan economic region**
- 92 *A.N.Mammadov*  
**Epidemiological features of oral and pharyngeal cancer in Ganja-Gazakh economic region**

# İMMUNO-ONKOLOGIYA: BİOLOJİ ƏSASLARI, MÜASİR VƏZİYYƏTİ

C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## IMMUNO-ONCOLOGY: BIOLOGICAL FUNDAMENTALS, CURRENT SITUATION

J.Aliyev, I.Isayev

In recent years, perspective field of experimental and clinical oncology - immuno-oncology is developing rapidly, using the opportunities of modern scientific and practical knowledge and technology. The research object of immuno-oncology covers all aspects of oncology - etiology, pathogenesis, prevention, diagnosis, treatment, outcome planning, etc. of malignant tumors. Extensive research is carried out in the world's leading laboratories and oncology clinics in these areas. The obtained results provide a basis for the expansion of existing molecular-genetic laboratories for complex genetic analysis, the creation of new ones, the active use of immunotherapy in the examination and treatment of patients and the implementation of scientific research in this area.

The application of the achievements of immuno-oncology (genetic analysis, immuno-drugs, etc.) in oncology clinics of the republic, which require high financial resources, is an urgent requirement of modern times and its successful solution is to promote development in all areas of oncology, including improving the outcome of the treatment of malignant tumors.

**Key words:** immuno-oncology, genetic analysis, immunopreparations

Təkamül prosesində yaranan immun sistemin əsas rolu “doğma” və “yadları” tanımaqla orqanizmi patogen mikroorqanizmlər, yad agentlərdən qorumaq, canlılığın yaşamasına təminat verməkdir. Bu müdafiə sistemi 2 komponentdən ibarətdir: 1. Anadangəlmə müdafiə elementləri- bura epiteli səddi, faqositlər- məs. makrofaqqlar, tosqun hüceyrələr və ya mastositlər- birləşdirici toxumaya məxsus hüceyrələr, dendrit hüceyrələr, təbii qatil və ya anadangəlmə limfoid hüceyrələr, protein komplemləri daxildir. 2. Həyatda qazanılan və ya adaptiv müdafiə elementləri- bu funksiyaları B-, T-limfositləri həyata keçirirlər.

Beynəlxalq (18 ölkə) elmi-tədqiqat- insan genom proyektinin (Human Genome Project, 1990-2003 illər) nəticələri onkoloji patologiyaların etiologiya, patogenez, diaqnostika və müalicəsində son illərdə yeni bir sahənin- immuno-onkologiyanın yaranmasına və bu istiqamətdə intensiv elmi-praktik tədqiqat işlərinin aparılmasına yol açmışdır. İmmuno-onkologiyanın tədqiqat hədəfi bəd xassəli şişlərin irsi onkoloji patologiyalar da daxil olmaqla etiologiyası, diaqnostikası, proqnozu, hədəf və/və ya fərdi müalicə planlarının hazırlanması və immun sistemi sünü (müxtəlif metodlardan istifadə etməklə) stimulyasiyaya etməklə onun bəd xassəli hüceyrələri tanımaq və məhv etmək xüsusiyyətlərini yüksəltməkdir.

Xərçəng xəstəlikləri əsasən həyatda qazanılma olmaqla hüceyrələrin bölünmə siklinde genlərin təsadüfən və ya ekzogen faktorların- məs., tütün kanserogenləri, ionlaşdırıcı radiasiya, müxtəlif kimyəvi birləşmələr və s. təsiri ilə mutasiyası nəticəsində baş verir.

Orqanizmdə aktiv fəaliyyət göstərən güclü müdafiə – immun sistemi olduğu halda onkoloji patologiyalar necə yaranır, şiş hüceyrələri bu müdafiə sistemini necə keçirlər? Məlumdur ki, orta hesabla bir insanda hüceyrələrin sayı təxminən 30 trilyondur və gündə insan orqanizmində 60 milyard hüceyrə məhv olur və yeniləri yaranır. Bir gündə bir fərddə böyük miqdarda hüceyrə bölünmə siklinde səhv- çox saylı mutasiya baş vermə riskinin olması xərçəng hüceyrələrinin yaranma tezliyini olduqca yüksək edir. Bəs nə üçün belə “zəngin” yükə malik insanların müəyyən qrupunda bədxassəli xəstəliklər yaranır, digərlərində isə yox?

Əgər insana gen mutasiyası irsi keçmişsə bu müvafiq onkoloji xəstəliyin yaranma prosesini sürətləndir. İrsi onkoloji patologiyaları nəzərə almasaq kanserogenezin əsas vacib elementlərindən biri bəd xassəli hüceyrələrin yaranmasına və inkişafına mane olan (onları tanımaq, məhv etmək) müdafiə sisteminin- immunitetin pozulmasıdır. Normada “xərçəng-immunitet sikli” adlanan proses orqanizmi xərçəng xəstəliyi yaranmasından qoruyur (2; şəkil 1, 2). Birincili immunodefisit və ya orqan köçürülməsindən sonra immunodepressant qəbul edən insanlarda onkoloji patologiyaların rast gəlmə tezliyinin dəfələrlə yüksək olması göstərilən faktı təsdiq edir.

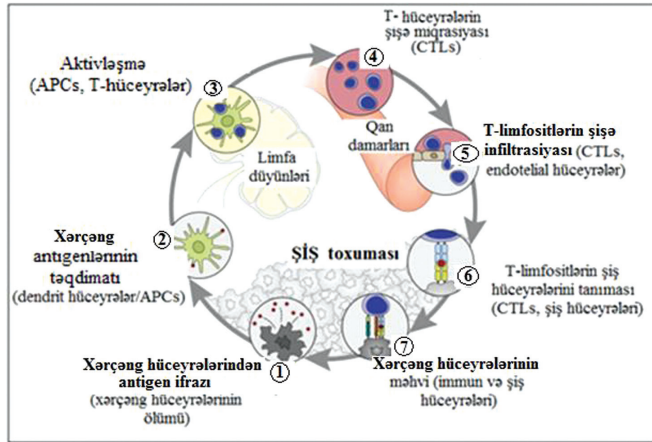
Bəd xassəli şiş toxumasının inkişafı və orqanizmin immun sistemi arasında olan əlaqəni 3 fazaya bölmək olar:

1. Eliminasiya- bu etapda anadangəlmə və adaptiv immun sistemi şiş hüceyrələrini xəstəliyin klinik əlamətləri yaranmasına qədər məhv edirlər;

2. Tarazlıq (equilibrium)- şiş hüceyrələri tam məhv

edilmir, ancaq immun nəzarəti altında onların inkişafı dayandırılır. Radikal müalicədən uzun müddət keçdikdən sonra xərçəngin ilkin bioloji struktura malik residivi və ya metastaz verməsini məhz bu faktorla izah etmək olar.

3. Özünü xilas etmək (escape)- şiş hüceyrələri immun sistemin nəzarətindən yayınır, inkişaf edir və kliniki əlamətlər ilə müşayiət olunan olan bəd xassəli törəmə- xəstəlik yaranır.



**Şəkil 1.** "Xərçəng-immunitet sikli". Xərçəngə immun cavab yaranması- immun sistemi stimulyasiya edən faktorlar yaranır və onların təsirindən T-hüceyrələrini toplanması, aktivləşməsi, şiş hüceyrələrinin məhvi prosesi başlayır.

Sikl eyni zamanda immun sistemin əks rəqulyasiya mexanizmlərini də işə salır ki, nəticədə immun sistemin zəifləməsi baş verir. Sikli şərti olaraq 7 əsas etaplara bölmək olar: şiş hüceyrələrindən antigenlərin azad olmasından başlayaraq onların məhvinə qədər olan sikl.

**Qeyd:** APCs- antigen təqdim edən hüceyrələr;  
CTLs- sitotoksik T-limfositlər (2)

Şiş hüceyrələrinin yaranması və inkişafı ilə mübarizə- immun cavab şərti olaraq aşağıdakı şəkildə baş verir:

- Spesifik və qeyri-spesifik effektor- şiş hüceyrələri birbaşa məhv edən hüceyrələr tərəfindən (əskərlər);

- Tənzimləyicilər- hansı hüceyrələrin nə vaxt, hansı funksiyaları həyata keçirməsini təşkil edən hüceyrələr (məmurlar);

-Antigen (orqanizm üçün yad cisim olub, özünə qarşı spesifik immun reaksiyası yaradan maddələr) tanıdan hüceyrələr- immun sistemin spesifik aktivliyini (kimi məhv etmək, kimi qorumaq) təmin edən effektor hüceyrələr (məüllimlər).

Şiş hüceyrələrinin ifraz etdiyi antigenləri 3 qrupa bölmək olar:

1. Şişin spesifik antigenləri- onkogen virus və ya şişin inkişaf prosesində mutasiya etmiş somatik hüceyrələrin ifraz etdiyi zülal. Orqanizmin immun nəzarəti və immunoterapiya üçün asan hədəf;

2. Şişlə əlaqəli antigenlər- differensasiya olmuş və ya qeyri normal ifraz olunmuş normal zülal. Onların antigenliyi ekspressiya səviyyəsindən və ya təbii immunoloji davamlılığı keçmə aktivliyindən asılıdır.

3. Onkofetal antigenlər- normada xaya, yumurtalıq trofoblastları tərəfindən ifraz olunur. Şiş hüceyrələrindən onların anormal ifrazı bu antigenləri immunoterapiya üçün olduqca həssas sərfəli hədəf edir.

Şiş antigenləri şiş hüceyrələrinin səthində MNS I və ya MNS II tipli molekullar kompleksində yerləşir və onlar T-hüceyrələrində yaranmış CD8+ və CD4+ tərəfindən tanınır, dendrit hüceyrələr tərəfindən tutulur və T-limfositləri aktivləşdirir. Nəticədə T-limfositlərində şiş hüceyrələri antigenlərinə qarşı spesifik reaktivlik yaranır. Aktivləşmiş T- limfositləri tanıdıqları müvafiq şiş hüceyrələrinə müdaxilə edib onları məhv edirlər. Daha sonra dendrit hüceyrələr məhv olan şiş hüceyrələrinin səthində yaranan yeni antigenləri tuturlar və göstərilən proses zəncirvari təkrar olunur. Beləliklə, immun cavab üçün ilk növbədə antigen tanıyan (APCs) hüceyrələrin şişin mikroətrafına toplanması, onlar tərəfindən şiş antigenlərinin tanınması və bu antigenlərə qarşı konkret T- limfositlərin aktivləşməsi lazımdır.

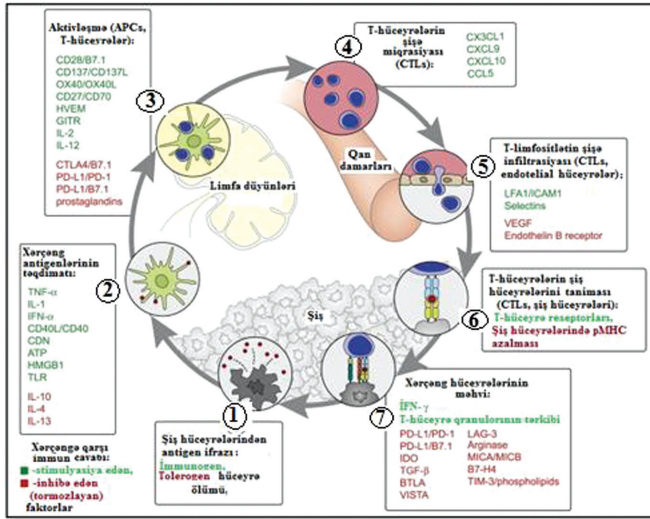
T-limfositlərin aktivləşmə və xərçəng hüceyrələrini məhvi üçün 2 siqnalın olması mütləqdir. İlk növbədə T-hüceyrənin reseptoru hədəf dendrit və buna bənzər hüceyrələr tərəfindən ifraz olunan histiouyğunluq antigenini görməlidir. İkinci mütləq siqnal T-hüceyrədə olan CD28 markeridir ki, o antigen təqdim edən (APC) hüceyrədə B7 markeri ilə əlaqəyə girir. Göstərilən hər iki siqnallar eyni vaxtda baş verirsə T-hüceyrələrin aktivləşməsi baş verir və onun səthində CTLA-4 molekulları yaranır. B7 molekulu ilə əlaqəyə girmək üçün CTLA-4 və CD28 markerləri rəqabətə girirlər. CTLA-4 molekulu B7 markeri ilə birləşdikdə "dayan" siqnalı göndərir və nəticədə T-hüceyrələrin dezaktivasiyası, onun müdafiə funksiyasını itirməsi baş verir.

Beləliklə, CTLA-4 immun müdafiəni zəiflədir, dayandırır. Digər tərəfdən, CTLA-4 molekulu blokadası onun B7 ilə əlaqəyə girməsinə imkan vermir, nəticədə T-hüceyrələri aktiv vəziyyətdə qalırlar. Şiş hüceyrələrinin immun nəzarətdən digər yayınmaq, qaçmaq yolu hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölüm zülalına (PD-1) və onun liqandlarından birinə təsirdir. Şiş hüceyrələrinin PD-L1 (proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü reseptorunun liqandı) zülalı T-limfositlərin PD-1 reseptoru ilə əlaqəyə girdikdə immun müdafiə sistemi tormozlanır, şiş hüceyrələri "gözə görünməz" olurlar. PD-L1 və PD-1 ilə birləşən "sünü" əks cisimlərdən istifadə etməklə onları aldatmaq, T-limfositləri ilə əlaqəsini pozmaq və nəticədə sonuncuların aktivliyini qoruyub saxlamaq mümkündür.

Teng M.W. et al. (19) şiş hüceyrələrinin müdafiə mexanizmlərini 3 qrupa bölürlər:

1. Yüksək immunogen antigenlərin ifrazının yox olması və ya azalması nəticəsində immun tanıma və immun hüceyrələrin aktivləşməsinin azalması;

2. Şiş hüceyrələrində sitotoksik effektor immunitətdə (məs., STAT3) rezistentlik aktivliyinin yüksəlməsi və ya hüceyrələrin yaşamasına cavab verən genlərin, böyümə



**Şəkil 2.** “Xərçəng-immunitet sikli”ndə immun cavabı stimulyasiya və inhibə edən (tormozlayan) faktorlar. İmmun nəzarət nöqtələri zülalları (məs., CTLA 4) T-limfositlərin yaranma və proliferasiya səviyyəsinə təsir etməklə şişə qarşı aktiv immun cavabın yaranmasına mane olurlar (3 mövqe). Abreviaturalar: IL, interleykin; TNF, şişin nekroz faktoru; IFN, interferon; CDN, siklik dinukleotid; ATP, adenozine trifosfat; HMGB1, yüksək mobil protein B1 qrupu; TLR, Toll-bənzər reseptor; HVEM, herpes virus daxili mediator; GITR, qlukokortikoidlə induksiya olan TNFR qrupu ilə əlaqəli gen; CTLA4, citotoksik T-limfosit antigeni-4; PD-L1, programlanmış ölüm liqandı 1; CXCL/CCL, xemokin liqandları; LFA1, limfositlərin funksiyası ilə əlaqədar antigen-1; ICAM1, hüceyrədaxili adgeziya molekulu 1; VEGF, damar endoteli artma faktoru; IDO, indolamin 2,3-dioksigenaza; TGF, transformasiya etmiş böyümə faktoru; BTLA, B- və T-lymfosit atenyuatoru; VISTA, T-hüceyrələrin aktivliyini zəiflədən V-domeni; LAG-3, limfositləri aktivləşdirən gen 3 zülalı; MIC, ardıcılıq zülalı- polipeptid MHC sinif I yaxın; TIM-3, T-hüceyrə immunoqlobulin və musin domeni.

**Qeyd:** Şiş daxili T-hüceyrə requlyatorları, mieloid mənşəli makrofaq və supressor hüceyrələr göstərilməsə də, onların inhibə edici edən rolu yüksəkdir (2)

faktoru genlərinin (məs., Bcl-2, Her2/neu) ekspressiyasının güclənməsi;

3. Şiş ətrafında immunosupressiv mikromühitin yaranması: sitokin (məs., VEGF, TGF-β) və metabolik faktorların (məs., adenozin, PGE2) ifrazı; hüceyrə supressorlarının (məs., tənzimləyici T-hüceyrələr, mieloid supressor hüceyrələr, M2Mf) indyksiya/cəlb edilməsi; şiş əleyhinə effektor immunitetin müvafiq liqandlarının inhibitor reseptorları (məs., CTLA-4, PD-1, Tim-3) ilə əlaqələri nəticəsində adaptiv immun resistentliyinin yaranması.

Qeyd etmək lazımdır ki, bir çox klinik tədqiqatlarda bəd xassəli şiş olan xəstələrdə periferik qan və şişin mikroətrafındakı immunokompetent hüceyrələrin səviyyəsi və xəstələrin yaşama göstəriciləri arasında düzgün korrelyasiya qeyd edilir (15). Bu səbəbdən, “xərçəng-immunitet sikli”ni bilmək şişin özünü müdafiə sistemi ilə mübarizədə əsas faktordur və effektiv immun

müali-cə metodları yaratmaq- hədəf seçimi üçün əsas tədqiq və tətbiq olunan sahələrdir (16).

**İmmunoterapiyaya göstəriş, molekulyar-genetik tədqiqatlar.** Klinikada xəstələrə immunoterapiya aparılması üçün ilk növbədə şişin immunohistoloji tədqiqat ilə onun genetik profili- onkomarkerlər təyin edilir. Markerlərin sayının çox olmasına baxmayaraq daha çox qara ciyər şişləri üçün xarakterik olan AFP (alfa-fetoprotein), prostat xərçəngi üçün PSA (prostata spesifik antigen), düz bağırsağ şişləri üçün CEA (xərçəng embrional antigen), mədəaltı vəzi üçün CA 19-9, yumurtalıq xərçəngi üçün CA 125 sınaqlarından istifadə edilir. Eyni zamanda, PD-L1 - potensial proqnoz biomarkerinin nəticələri son illər daha çox öyrənilir. Göstərilən marker T-limfositlərin səthində olan PD-1 liqandı ilə birləşir, T-limfositlərin proliferasiyası, aktivləşməsini tormozlayır, xərçəng hüceyrəsini məhv edən sitokinlərin ifrazını saxlayır və nəticədə bəd xassəli hüceyrələr immun hücumu saxlamaqla öz inkişaflarını aktiv davam etdirirlər.

Onkoloji xəstəliyin morfoloji təsdiqindən sonra (morfoloji, immunohistokimyəvi analizlər) şişin genetik profili kompleks molekulyar-genetik tədqiqatların (FISH- in situ fluyorosent hibridizasiya, PSR- zəncirvari polimeraza reaksiyası- şiş hüceyrələrində xromosom anomaliyaları, mutasiya etmiş hüceyrələrin, DNT və RNT strukturunda aminturşuları və ya nukleotidlərin ardıcılıqlığının təyini- sekverlər ) köməyi ilə aydınlaşdırılır. Alınan göstəricilər:

- konkret şişdə genlərin ekspressiyasını, şiş hüceyrəsində aktiv siqnal yollarını, onların proliferasiya mexanizmini təyin etməyə və nəticədə irsi faktor, diaqnoz və düzgün müalicə (o cümlədən, fərdi) taktikası, proqnozu təyin etməyə;

- müalicədən sonra bəd xassəli prosesin proqressi təyin edildikdə rezistentlik mutasiyasını öyrənməklə effektiv tarqet və ya immunoterapiya seçimi;

- ilkin müalicə qeyri-effektiv olan xəstələrdə diaqnozun düzgünlüyünün təkrar təhlili, hədəf preparatlarının seçimi və təyində yardımçı olurlar.

Kompleks molekulyar-genetik müayinənin əhəmiyyətini qadınlar arasında çox rast gəlin SVX-də göstərişə uyğun 5 paket analizlərin geniş həyata keçirilməsi sübut edir (cədvəl 1). Son illər daha effektiv sayılan **Prosigna** sınağı postmenopauzada olan SVX ilkin mərhələsi, radikal operasiyadan sonra, hormon reseptorları (ER və PR) müsbət xəstələrə göstərişdir. Yeganə sınaqdır ki, xərçəngi 4 forma əsasında- lyuminal A, B, bazal hüceyrəliyə bənzər və HER2 faktorlarını nəzərə almaqla xarakterizə edir. Şişin genetik profili (RAM-50), morfoloji strukturu, proliferativ aktivliyi, ölçüsü, limfa düyünlərinin vəziyyəti nəzərə alınmaqla xüsusi riyazi alqoritmlər nəticəsində 10 il müddətinə residiv riski (aşağı, orta, yüksək) və endokrin müalicə ehtiyacı qiymətləndirir.

**Oncotype DX** platformasının nəticələri 40%-ə qədər xəstələrdə planlaşdırılan kimyaterapiyadan imtina



etməyə imkan verir.

**MammaPrint** testində 50 gen ekspresiyası öyrənilir, gələcək 10 il ərzində residiv riski proqnozlaşdırılır, adyuvant kimya və ya tək hormonoterapiya ehtiyac imkanları qiymətləndirilir.

**EndoPredict** sınağında 12 gen yoxlanılır, ER/PR-müsbət, HER2-mənfi SVX xəstələrində (postmenopauza) kimyaterapiyaya göstəriş olması planlaşdırılır.

**Breast Cancer Index** hormon reseptorları müsbət, adyuvant kimya, endokrin terapiya almış xəstələrdə 1-10 il müddətində residiv riskini, endokrin terapiyanın davam etdirilməsinə ehtiyac olmasını qiymətləndirməyə şərait verir.

Misal üçün, SVX-də göstərilən analizlərin nəticəsindən istifadə etməklə müalicə taktikasını planlaşdırmaq mümkündür. MINDACT III faza tədqiqatı təsdiq edir ki, yüksək kliniki riskə və aşağı genom riskinə (MammaPrint) malik xəstələrdə hormonal reseptorların ekspresiyasından, HER-2 statusu və limfa düyünlərinin vəziyyətindən (N+, N-) asılı olmayaraq adyuvant kimyaterapiya aparılmasına ehtiyac yoxdur. TAILORx tədqiqatı N-, HR+/HER- (OncotypeDX), residiv riski ≤ 25 olan xəstələrdə (potensial orta-yüksək risk və premenopauzada olan) adyuvant kimyaterapiya aparılmasının effektivini təsdiq etməmişdir. WSG-planB tədqiqatında adyuvant kimyaterapiyanın 3 limfa düyününə qədər metastaz və residiv riski ≤11 olan pasiyentlərdə lazımsız bilir.

toksinlərinin təsir mexanizminin aydın olmaması və XX əsrin əvvəllərindən başlayaraq cərrahiyyə, radioterapiyanın, II Dünya müharibəsindən sonra kimyaterapiyanın kliniki praktikaya geniş müdaxiləsi, sonuncuların obyektiv qeydə alınmış nəticələri elmi əsasları məlum olmayan Coley metodunu onkologiyanın arxivinə göndərmişdir (4).

İmmunoterapiyaya böyük maraq 1957 ildə interferonun kəşfi və R.J.Grahams tərəfindən xərçəng əleyhinə ilk vaksın hazırlanmasından sonra olmuşdur (7). T-limfositlərin immun müadafənin əsas rolunun 1967-ci ildə kəşfindən 6 il sonra dendrit, NK- hüceyrələri kəşf edilmişdir (3, 8, 17). Göstərilən illərin təcrübəsi ilk dəfə hemoblastozlarda University of Minnesota kliniki-kasında sümük iliynin transplantasiyasını həyata keçirməyə imkan vermişdir ki, bu metod indi də istifadə edilir (12). 1980-ci illərdə B- hepatitə qarşı antigen əsaslı effektiv vaksinin hazırlanması immunitet terapiyanın bəd xassəli şişlərin müalicəsində perspektivliyini yüksəltmişdir.

Bəd xassəli şişlərin immunitet terapiyasının inkişafında Thomas L., Burnet F. tərəfindən xərçəngə immun nəzarət nəzəriyyəsinin (limfositlərin mutasiya etmiş hüceyrələri məhv etməsi) kəşfi böyük rol oynamışdır (6). T-limfositlərin immun nəzarət, şiş əleyhinə immun cavab vermə xüsusiyyətləri və immunoreaktiv mexanizminin kəşfi, immuniteti zəif insanlarda bəd xassəli şişlərin dərəcələrlə çox rast gəlməsinin təsdiqi tədqiqat işlərini daha geniş aparmağa təkan vermişdir (14, 18).

**Cədvəl 1. SVX genetik analizlər platforması**

Sınaqlar	Genlər (sayı)	Kliniki tədqiqatlar	Uyğunluq (göstəriş)
Oncotype DX	21 (16 xərçəng, 5 istinad genləri)	NSABP B14, NSABP B20 NSABP B28, SWOG 8814 TransATAC, ECOG E2197 TAILORx, RxPONDER, WSG-planB	HR+/HER2-, N-/+, Pre/post-menopauza
MammaPrint	70 gen	TRANSBIG, RASTER, MINDACT, I-SPY2	HR+/HER2-/+, N-/+, Pre/post-menopauza
Prosigna	58 (50 xərçəng, + 8 istinad genləri)	ABCSG-8, TransATAC	HR+/HER2-, N-/+, Post-menopauza
EndoPredict	12 (8 xərçəng+ 4 istinad genləri)	GEICAM 9906, ABCSG-6 ABCSG-8	HR+/HER2-, N-/+, Post-menopauza
Breast Cancer Index	7 gen	Stockolm trial, TransATAC NSABP 42, MA. 17	HR+/HER2-, N-/+, Post-menopauza

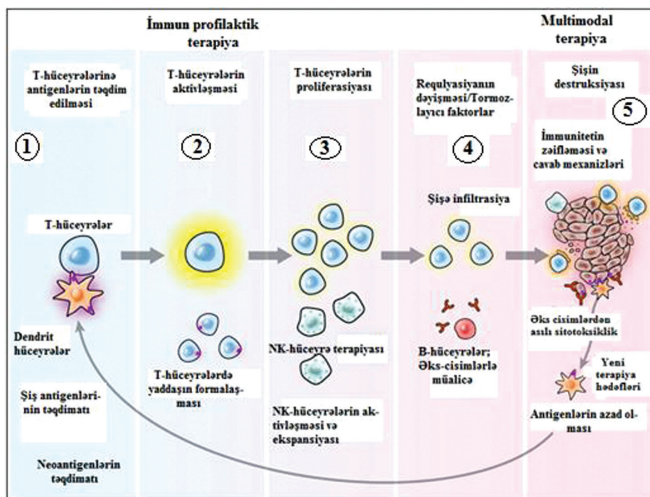
**Bəd xassəli şişlərin immunitet terapiyası.** Ədəbiyyatda 3000 il bundan əvvəl qədim Misirdən başlayaraq IX əsrin əvvəllərinə qədər yüksək temperatura ilə müşayət olunan irinləmələrdən sonra şişlərin spontan sorulması barədə məlumatlar vardır (5, 11). Ancaq, elmi ədəbiyyatda immunitet terapiyanın atası amerikalı onkoloq-cərrah William B.Coley qeyd edilir. O, 1891-ci ildə onkoloji xəstələrdə bəd xassəli törəməyə birbaşa canlı və inaktivasiya olmuş *Streptococcus pyogenes* və *Serratia marcescens* qarışığını vurmuş və yaxşı nəticələr alması barədə məlumat vermişdir (9). Ancaq Coley

Bəd xassəli şişlərin immunitet terapiya strategiyası əsasən 4 sahəni əhatə edir (13; şəkil 3).

**1. İmmunomodulyasiya-** immunitet sistemin aktivliyini yüksəltməklə xəstəliyə qarşı immunitet cavabın gücləndirilməsi. Baxmayaraq ki, bu prosesdə bir çox faktorlar iştirak edir, əsas istiqamət T-hüceyrələrin antigeni tanımaq aktivliyinin yüksəldilməsi nəticəsində şiş hüceyrələrinin məhvdir. Şiş hüceyrələrinin dezaktivasiyası sitokinlər tərəfindən həyata keçirilir. Məsələn, böyrək xərçəngi və melanomalada istifadəsinə icazə verilən DNT rekombinasiyası texnologiyası ilə sintez

olunan aldesleykin (proleykin)- sintetik İL-2 və ya, leykemiya, limfomaların müalicəsində tətbiq olunan rekombinasiya metodu ilə hazırlanan interferon alfa-2b (intron-A) preparatları. İmmunomoduly-atarların digər qrupuna nəzarət nöqtəsi inqibitorları daxildir. Onlar immun sistemin xərçəng hüceyrələrinə hücum etməsinə mane olan proteinləri blokada edirlər. Göstərilən mexanizm eyni zamanda hədəf terapiyası kimi də qiymətləndirilir, belə ki, **immun nəzarət nöqtəsi inqibitorları** xərçəng hüceyrələrində və ya T-limfositlərdə konkret zülalları blokada edirlər. Məsələn, sitotoksik T-hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan CTLA-4 reseptorunun aktivliyini azaldan **Ipilimumab (Yer-voy)** preparatı melanomaların keçikmiş mərhələlərində və ya PD-L1 inqibitoru **Atezolizumab (Te-centriq)** ağ ciyər xərçəngində istifadə olunur.

**2. Adoptiv hüceyrə terapiyası.** Bu metodda əsasən müxtəlif üsullarla dəyişdirilmiş təbii T-limfositlərdən istifadə olunur. Məsələn, xəstədən götürülmüş T-limfositləri laboratoriya şəraitində konkret xərçəng hüceyrələrini effektiv məhv etmək üçün modulyasiya edilir və təkrar həmin xəstəyə vurulur. Adoptiv hüceyrə müalicəsində gen mühəndisliyindən istifadə etməklə T-hüceyrə reseptorları (TCR) terapiyası hazırlanmışdır. Sonuncu şişə qarşı yönəlmiş T- hüceyrələrini aktivləşdirməklə yanaşı, eyni zamanda, T- hüceyrələrinin konkret xərçəng antigenlərini hədəf almasına da şərait yaradır. Ximer antigen reseptorları (CAR-T) konsepsiyası isə fərdiləşdirilmiş müalicə metodunun həyata keçirilməsinə yol açmışdır. Bunlardan limfomaların müalicəsində istifadəsinə icazə verilən **Kymriah** və **Yescarta** preparatlarını göstərmək olar.



**Şəkil 3.** Şiş əleyhinə immunoterapiyanın effektiv təsir nöqtələri. 1. Şiş spesifik antigenlərinin tanınması; 2. Kifayət qədər effektor T, B, NK hüceyrə nəslinin yaranması; 3. Onların şiş infiltrasiyası; 4. Şiş mikroətrafındakı əylənc sistemini keçmək; 5. Şiş əleyhinə T-hüceyrələrin qorunması və yaddaş T-hüceyrələrin yaranması (13)

**3. Hədəf əks cisimlər.** Monoklonal əks cisimlər (mAb) antigenlər ilə əlaqəyə girdikləri üçün onların bu xüsusiyyətindən klinik praktikada istifadə edilir. Spesifik şiş antigenlərinin kəşfi və bu istiqamətdə həyata keçirilən tədqiqatlar mAb istifadə etməklə sintez olunan çox saylı dərman preparatlarının hazırlanması və praktikaya tətbiqinə imkan vermişdir. Bu qrupdan ilk dəfə qeyri-Hockin limfomalarında B- hüceyrələrin ifraz etdiyi CD20 antigeninə yönəlmiş **Rituximab** preparatı istifadə edilmişdir. Sonralar süd vəzi xərçənginin müalicəsi üçün anti-HER2 **trastuzumab**, kolorektal xərçəngdə **anti-VEGF bevasizumab** və **anti-EGFR setuksimab** klinikaya daxil olmuşdur. Hal-hazırda onkoloji xəstəliklərin müalicəsində Food and Drug Administration (FDA, USA) icazə verdiyi 30-a yaxın mAb dərmanları vardır.

**4. Vaksinlər.** Aktiv immunoterapiya olmaqla immun sistemin effektor funksiyasının yüksəlməsinə yönəlmişdir. Tərkibinə şiş hüceyrələri və ya antigenləri daxil olan bu vaksinlər immun sistemi stimulyasiya etməklə şişi məhv etmək xüsusiyyətinə malikdirlər. Vaksinlər şişin müalicəsi ilə yanaşı, onların profilaktikasında (insan papilloma virusu, hepatit B-yə qarşı) da geniş istifadə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu vaksinlər daha çox şişlərin adyuvant müalicəsində təyin edilir. Məs., dendrit əsaslı **Sipuleucel-T (Provenge)** vaksini hormonlara rezistent prostat vəzi xərçəngində, gen mühəndisliyi texnologiyası ilə sadə herpes virusundan hazırlanmış **Talimogen laxerparepvek (T-VEC)** melanomaların müalicəsində tətbiq edilir.

**Xərçəngin nano-, immunoterapiyası** Nanohissəciklərdən (nannos - karlıq, 1-100 nm diapazonunda) istifadə etməklə müxtəlif şiş əleyhinə agentlər- sitokinlər, vaksinlər, immun nəzarət nöqtələri inqibitorları, radioaktiv elementlər və s. hədəfə-şiş hüceyrələrinə çatdırılır. Bu məqsədlə müxtəlif polimerlər, lipid və ya metal əsaslı nanohissəciklərdən istifadə olunur. Nanotexnologiyanın təsdiq edilmiş üstünlükləri onların birbaşa hüceyrə membranı və hüceyrədaxili strukturlara sirayət etməklə dərmlərə rezistentliyinin qarşısını almağa imkan verməsidir. Eyni zamanda, onların ölçülərini dəyişməklə daha məqsədyönlü istiqamətləndirmək mümkündür. Metod müalicənin aktiv inqredientlərinin patoloji prosesdə maksimum toplanmasına, istifadə olunun preparatların ümumi miqdarının minimuma endirilməsinə, immunoterapiyanın ümumi toksiki təsirlərinin azalmasına imkan verir. Hal hazırda kliniki praktikada göstərilən texnologiya ilə hazırlanmış 30-dan çox preparatlardan istifadə edilir.

**Fərdi immunoterapiyanın** aparılması üçün vacibdir:

1. Konkret xəstədə molekulyar hədəflərin təyin edilməsi;
2. Kombinə olunmuş müalicənin nəticələrinin

proqnozlaşdırılması üçün biomarkerlərin, o cümlədən, şişin mikrotrafi və siqnal yollarınının təyini; Xərçəngin multimodal müalicəsində immunopreparatların təsir mexanizmi və nəticələrinin digər şiş əleyhinə agentlərlə birlikdə və ya ardıcıl istifadəsində öyrənilməsi.

3. Yüksək maddi vəsait tələb etməsinə baxmayaraq kliniki tədqiqatlar protokollarına molekulyar markerlərin daxil edilməsi;

Məsələn, PD-1 və ya PD-L1 zülallarını bloklayan nəzarət nöqtəsi inhibitorları. PD-1 requl-yasıya reseptoru və PD-1 molekulu ilə birləşən PD-L1 reseptor liqandı xərçəng hüceyrələrində çox rast gəlinir və onların şiş ekzosomlarında inaktivizasiyası şişin inkişafını tormozlayır. PD-1 və ya PD-L1 molekulalarını hədəf kimi tanıyan 6 preparatdan- monoklonal əks-cisimlərdən (Mabs) 14 xərçəng xəstəliyinin müalicəsində istifadəsinə icazə verilmişdir (FDA): **nivolumab** melanoma, qey-ri-kiçik hüceyrəli ağ ciyər xərçəngi, böyrək karsinoması, Hodc-kin limfoması, baş-boyun yastı hüceyrəli xərçəngi, urotelial xərçəngində, **pembrolizumab**, **cemiplimab** qeyri-kiçik hüceyrəli ağ ciyər xərçəngi, **durvalumab** urotelial xərçəngin yayılmış mərhələsi, **avelumab** metastatik Merkel hüceyrəli karsinomada.

Beləliklə, son illərdə eksperimental və kliniki onkologiyanın perspektiv sahəsi- immuno-onkologiya müasir elmi-praktiki bilgilər və texnologiyaların imkanlarından istifadə etməklə sürətlə inkişaf edir. İmmuno-onkologiyanın tədqiqat obyektini onkologiyanın bütün aspektləri- bəd xassəli şişlərin etiologiyası, patogenezi, profilaktikası, diaqnostikası, müalicəsi, nəticələrin proqnozlaşdırılması və s. təşkil edir. Dünyanın aparıcı laboratoriyalarında, onkoloji klinikalarında göstərilən istiqamətlərdə geniş tədqiqat işləri həyata keçirilir. Alınmış nəticələr kompleks genetik analizlərin aparılması üçün mövcud molekulyar-genetik laboratoriyaların genişləndirilməsi, yenilərinin yaradılması, immunoterapiyanın imkanlarından xəstələrin müayinə və müalicəsində aktiv istifadə etməyə və bu sahədə elmi tədqiqatların həyata keçirilməsinə əsas verir.

Yüksək maliyyə vəsaiti tələb edən immuno-onkologiyanın (genetik analizlər, immuno-preparatlar və s.) nailiyyətlərinin respublika onkoloji klinikalarında tətbiqi müasir zamanın aktual tələbidir və onun uğurlu həlli onkologiyanın bütün sahələrində inkişafa, o cümlədən, bəd xassəli şiş diaqnozu qoyulmuş xəstələrin müalicəsinin nəticələrinin xeyli yüksəlməsinə səbəb olacaqdır.

**Açar sözlər:** immuno-onkologiya, genetik analizlər, immunopreparatlar

## ƏDƏBİYYAT

1. Ananth Annapragada, Andrew Sikora, Catherine Bollard et al. Cancer Moonshot Immuno-Oncology Translational Network (IOTN): accelerating the clinical translation of basic discoveries for improving immunotherapy and immunoprevention of cancer. // J Immunother Cancer, 2020, v.8, e 000796
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. //Immunity, 2013, v.39 p.1–10.
3. Decker W, da Silva R, Sanabria M, et al. Cancer immunotherapy: historical perspective of a clinical revolution and emerging preclinical animal models. //Front Immunol. 2017, v.8, p.829
4. Decker W, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. // Cytok Growth Factor Rev,2009, v.20, p.271–281.
5. Dong H, Markovic SN. The Basics of Cancer Immunotherapy (New York, NY: Springer), 2018.
6. Dunn G, Bruce A, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. //Nat. Immunol., 2002, v.3, p.991–998.
7. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci., 1957, v.147, p.258-267
8. Kiessling R, Klein E, Wigzell H. "Natural" killer cells in the mouse. //I. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype. // Eur J Immunol.,1975, v.5, p.112-117.
9. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. // Iowa Orthop.J., 2006, v.2 p.154-158.
10. Mole R. Whole body irradiation therapy - radiobiology or medicine? // Br J Radiol.v.1953, p.234-241.
11. Oiseth S, Aziz M. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. //J Cancer Metastasis Treat, 2017, v.3, p.250
12. Pavletic S, Armitage J. Bone marrow transplantation for cancer: an overview. Oncologist, 1996, v.1, p.159-168.
13. Safiye Akkın, Gamze Varan, Erem Bilensoy. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers. // Molecules, 2021, p.26.
14. Schreiber R, Old L, Smyth M. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. // Science, 2011, v.331, p.1565-1570
15. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Trial watch: Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer. // Oncoimmunology, 2012, v.1, p.1323-1343.
16. Shaoming Zhu, Tian Zhang1, Lei Zheng et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy //J Hematol Oncol, 2021, v.14, p.156
17. Steinman R, Cohn Z. Identification of a Novel Cell Type in Peripheral Lymphoid Organs of Mice: I. Morphology, quantitation, tissue distribution. // J Exp Med, 1973, v.137, p.1142-1162.
18. Stutman O. Chemical carcinogenesis in nude mice: comparison between nude mice from homozygous matings and heterozygous matings and effect of age and carcinogen dose. // J Natl Cancer Inst, 1979, v.62 p.353-358
19. Teng M., Galon J., Fridman W., et al. From mice to humans: developments in cancer immunoeediting. // J Clin Invest, 2015, v.125, p.3338-3346.
20. Wilson E, Livingstone A. Cutting edge: CD41 T cell-derived IL-2 is essential for help-dependent primary CD81 T cell responses. //J Immunol, 2008, v.181 p.7445-7448.

# ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ: БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ВАЖНЕЙШИЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

*М.К.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## TUMOUROUS GROWTH: BIOLOGICAL AND PATOLOGICAL PRECESSES AND MOST IMPORTANT CLINICAL AND FUNCTIONAL PARALLELS

*M.Mamedov*

The review is dedicated to considering of classic and modern views to tumorous growth and contains basic information about main properties of tumour and its cells and about different aspects of this process as a biological phenomenon and clinical effects and as a possible cause of severe diseases.

**Key words:** tumors; tumorous growth

Даже кратко характеризуя современные представления о такой категории, как “опухолевый рост”, нельзя упускать из виду ее семантическую неоднозначность, поскольку она допускает возможность трактовки ее содержания, как в широком, так и в узком смыслах.

В широком смысле под опухолевым ростом обычно понимают повсеместно распространенный в природе биологический феномен возникновения и существования в живых организмах, так называемых, злокачественных опухолей (ЗО).

В более узком смысле под опухолевым ростом объединяют всю совокупность процессов не столько возникновения ЗО в тех или иных органах и тканях, сколько для обозначения их продолжительного существования и развития в организме (главным образом, человека) и последующего распространения за пределы мест их появления, которое на определенном этапе своего развития могут становиться причиной тяжелых или даже смертельных заболеваний [1].

Между тем, следует признать, что появление в организме ЗО и ее рост (даже говоря о последующем распространении) представляет собой длительный, многоэтапный процесс нарастающего изменения важнейших свойств нормальных клеток (НК), в итоге, приводящего к их “превращению” в особым образом измененные клетки, из которых формируются ЗО; клетки называют “опухолевыми клетками” (ОК).

Не детализируя дефиницию ОК и не останавливаясь на их отличиях от НК, ниже мы рассмотрим опухолевый рост, как динамический биологический процесс, на каком-то этапе своего развития обретающий конкретное содержание, как причина развития заболевания.

В настоящее время, в дидактических целях

рекомендуется выделять 3 этапа опухолевого роста, отражающих его феноменологию [2].

Первый этап процесса по традиции называют канцерогенезом (от греч. “рождение рака”), хотя корректнее этот этап называть “собственно канцерогенезом”. Он представляет собой “возникновение опухолевого роста” и знаменует появлением “первичных” ОК, которые, размножаясь, образуют клетки, имеющие еще не все свойства, характерные для клеток, формирующих “типичные” ЗО.

Второй этап данного процесса, знаменуется дальнейшим интенсивным размножением “первичных” ОК и ростом “первичной” ЗО, которая постепенно обретает свойства “незрелых” или “типичных” ОК (именно такие ОК формируют “типичные” ЗО). Этот этап называют “прогрессией” опухолевого роста или ЗО.

Третий этап опухолевого роста (прежде его считали финальной стадией прогрессии ЗО) знаменует последние события, отражающие рост и развитие “типичных” ЗО, завершающиеся их “выходом” за пределы мест, где они возникли и распространением первоначально в соседние области, а затем, и по всему организму. Данный этап, на котором опухолевый рост, чаще всего, становится причиной развития нарастающих по интенсивности патологических процессов, называют “генерализацией” опухолевого процесса.

Ниже приведена таблица, в которой представлены основные три этапа появления, развития и генерализации опухолевого роста.

Не пытаясь детально рассмотреть все этапы опухолевого роста, ниже мы ограничимся важнейшими комментариями, которые позволят отметить важнейшие особенности каждого из этапов.

**КАНЦЕРОГЕНЕЗ.** По концепции израильского

Таблица. Важнейшие этапы опухолевого роста

КАНЦЕРОГЕНЕЗ	Инициация Промоция	Ускоренное деление Иммортализация
ПРОГРЕССИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА	«Ранняя» прогрессия «Поздняя» прогрессия	Начало инвазии тканей Первые метастазы
ГЕНЕРАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА	Интенсивная инвазия Быстрое метастазирование	Местное распространение Отдаленные метастазы

онколога И.Беренблума (1903-2000), выделяют 2 стадии процесса возникновения ЗО: инициацию и промоцию (в реальности в развитие ЗО может включать до 10 и даже более стадий) [3].

Инициация - начальный этап канцерогенеза, знаменующий необратимой структурно-функциональной перестройкой одного или нескольких генов, участвующих в регуляции клеточного деления. При инициации НК обретает лишь потенцию к иммортализации (бессмертию) - для проявления этой способности нужны дополнительные условия.

Строго говоря, инициацию считается случайным явлением. Ее может вызвать действие различных канцерогенов или мутагенов, способных повреждать молекулу ДНК, а также биологические факторы, изменяющие нормальную структуру ДНК, например, вирусы. Инициированная клетка уже имеет измененный генотип, но еще сохраняет нормальный фенотип и способность к дальнейшему делению [4].

Промоция - последний этап канцерогенеза, на котором происходит экспрессия измененного генома клетки при участии и под воздействием внешних (эпигенетических) факторов. Промоция - длительный, на ранних стадиях обратимый, процесс, вызываемый и поддерживаемый повторными действиями канцерогена [5].

В результате промоции инициированная клетка иммортализируется и, кроме того, обретает часть других фенотипических свойств, характерных для ОК. Вместе с тем, «свеже-промотированная» клетка еще лишена ряда свойств, присущих ОК (высокая степень автономности, способность к инвазии и др.) [6].

На протяжении этой стадии пролиферация промотированных клеток может вести к образованию видимой глазом ЗО. Для промоции необходимо воздействие (и достаточно продолжительное!) на инициированную клетку особых стимуляторов промоции - «промоторов» канцерогенеза (но не молекулярных «промоторов» генов).

Вместе с тем, далеко не все промотированные клетки завершают свое «превращение» в ОК: часть их погибает под влиянием комплекса защитных систем, действующих на уровнях как клеточной популяции, так и организма, а другая часть может подвергнуться «реверсии» в НК (такая возможность до сих пор допускается).

Рассматривая хронологию событий, отражающих динамику первого этапа процесса опухолевого роста - канцерогенеза, нельзя упускать из виду тот факт, что процесс «превращения» НК в ОК является ступенчатым.

Свойства, характерные для «зрелых» ОК, обладающих типичным фенотипом клеток и формирующих «типичную» ЗО, приобретаются в течение длительного процесса эволюции первично измененной НК и в определенной последовательности. Этот процесс внешне выражается в том, что со временем эти клетки приобретают все новые и новые свойства, накопление которых приближает их фенотип к фенотипу тех «зрелых» ОК, из которых сформирована «типичная» ЗО.

По современным представлениям первоначальной основой, на которой происходит обретение всех остальных отличительных признаков ЗО является «нестабильность генома», которую можно условно назвать нарушением контроля за стабильностью генома, обеспечивающей сохранение наследственности клеток в ряду ее поколений [7, 8].

Контроль за стабильностью генома важен потому, что геномная ДНК не статична, а функционирует как высокодинамичная структура. При этом характерная для нее определенная степень нестабильности, делает возможной биологическую эволюцию и обеспечивает клеткам изменчивость и даже адаптивность в процессе их онтогенеза.

Контроль стабильности генома осуществляется в процессе каждого клеточного цикла и за счет функционирования, так называемых, «сверочных точек» (checkpoints) - эти «контрольные точки» успешно и последовательно проходят лишь клетки, геном которых не содержит «поломок».

Выделяют 4 такие точки: 1) в фазе G1; 2) в фазе S; 3) в фазе G2 и 4) «точку сверки сборки веретена деления» в митозе. Такой контроль обеспечивает то, что в этих точках останавливается деление тех клеток, которые: 1) подверглись мутагенным воздействиям, вызывающим разрывы ДНК; 2) имеют измененное число хромосом - при незавершенности предыдущего митоза (при не расхождении хромосом или при неправильной сегрегации хромосом) или 3) имеют нарушения в системе микротрубочек, формирующих веретено деления [9].

Каждый организм и клетка характеризуются своими собственными видовым и индивидуаль-

ным уровнями общей и тканевой генетической нестабильности, которая, в свою очередь, может меняться с возрастом и под влиянием среды. Вместе с тем, характерная для НК нестабильность ДНК реализуется лишь в границах, которые обеспечивают биологически целесообразное изменение наследственности и лишь в определенных пределах. Увеличение частоты «молекулярных ошибок» т.е. частоты спонтанных мутаций может создать угрозу существованию таких клеток.

Биологически нецелесообразные последствия генетической нестабильности НК преодолеваются благодаря сопряженному функционированию в них: 1) системы пострепликативной репарации дефектов ДНК и 2) системы контроля клеточного цикла. Они останавливают передачу потомству возможных молекулярных ошибок, т.е. предотвращают их наследственную «фиксацию». При этом, системой репарации «исправляют» молекулярные «ошибки», допущенные при репликации ДНК и ограничивают диапазон «нуклеотидной нестабильности». Система контроля клеточного цикла «позволяет» вступать в митоз лишь тем клеткам, которые не имеют дефектов в структуре ДНК [10].

Не детализируя причины возникновения генетической нестабильности, отметим, что она часто начинает формироваться в момент первой мутации. Нестабильность генома, в итоге, облегчает возникновение мутаций и обеспечивает закрепление в ряду клеточных поколений большого числа генетических и эпигенетических изменений, влияющих на фенотип клетки.

Считается, что именно нестабильность генома создает комплекс условий для усиления генетического разнообразия, на фоне которого случайно возникает НК, претерпевшая первую мутацию в направлении эволюции этой клетки в ОК. При этом, каждая последующая мутация усиливает нестабильность генома и, тем самым, повышает риск возникновения последующих мутаций и появления дефектных клеток.

Итогом нестабильности генома является появление мутаций, в результате которых появляется первичный клон быстро пролиферирующих клеток, которые еще не будучи ОК, отличаются лишь прекомитацией к перерождению.

При пролиферации этих клеток происходит первичная естественная селекция, которая «оставляет» в живых лишь клетки: 1) способные стимулировать собственное деление; 2) имеющие пониженную чувствительность к внешним сигналам, тормозящим пролиферацию и 3) отличающиеся замедлением апоптоза. В потомстве этих клеток возникают клетки с новыми мутациями. Позже в их среде формируются иммортализованные клетки, преодолевшие репликативное старение.

Параллельно с этим происходит и блокирование дифференцировки этих клеток и пролиферирующие клетки по фенотипу все более приближаются к ОК, которые однако, обладая лишь частью отличительных признаков, пока отличаются от клеток, формирующих ткани ЗО.

Далее, в ходе селекции появляются новые ОК, способные модифицировать микроокружение и, в том числе, стимулировать неоангиогенез. Это создает предпосылки для появления ОК, способных выходить за пределы собственной ткани и размножаться и расти в других тканях. Именно такие ОК поддерживают дальнейшую пролиферацию, причем, на этом этапе преимущества появляются у тех из этих клеток, которые в ходе эволюции обрели способность: 1) к инвазии соседних тканей; 2) к уклонению от иммунологического надзора и 3) к подавлению факторов противоопухолевой резистентности. Дальнейший рост таких ОК, которые в итоге указанных выше процессов обретают способность: 1) формировать метастазы и 2) выступать как реализаторы дезинтегрирующего действия на организм [11].

Такие клетки, обладающие всем «набором» перечисленных признаков, уже могут рассматриваться как «зрелые» ОК, способные расти, развиваться и распространяться в живом организме.

Изложенное демонстрирует как череда мутаций, с высоким риском возникающих на фоне генетической нестабильности, вместе с естественной (опосредуемой как иммунологической, так и общей резистентностью организма) селекцией ведет к неуклонному отбору из быстро пролиферирующего первичного клона тех клеток, которые отличаются нарастающей степенью автономности и обладающие всё возрастающей агрессивностью.

Итак, канцерогенез, это «запускаемый» несколькими разными триггерными механизмами, но типовой многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, ведущий к нарушениям регуляции размножения и миграции клеток, понижению их чувствительности к различным рост-супрессирующим сигналам, ослаблению индукции в них апоптоза, подавлению дифференцировки и т.д.

**Прогрессия опухолевого роста.** Начало этого этапа знаменуется появлением у ЗО способности к инвазивному росту, а конец - появлением у ее клеток способности к метастазированию [5].

Если канцерогенез является доклинической стадией опухолевого роста, то прогрессия ЗО является этапом, имеющим клинико-морфологические проявления.

Концепция о прогрессии ЗО была разработана английским онкологом Лесли Фулдсом (1902-1974), который для обозначения скачкообразных качественных изменений ЗО, происходящих в процессе

ее роста и развития ввел понятие об «прогрессии ЗО».

Сегодня под прогрессией ЗО понимают процесс существования и развития ЗО, происходящий только в организме и не поддающийся моделированию *in vitro*. Постановка такого условия прямо связана с тем, что размножение ОК и, главное, из предшественников в организме происходит на фоне активного противодействия специализированных механизмов, которые в совокупности формируют противоопухолевую защиту организма. Последняя функционирует на нескольких уровнях и обеспечивает, так называемую, «противоопухолевую резистентность организма».

Она направлена на возникающие в нем ОК и реализуется путем:

1) распознавания таких ОК и 2) включения эффекторных механизмов, уничтожающих эти клетки. В зависимости от природы этих механизмов их подразделяют на «иммунологические» и «неиммунологические» [12].

Критериальным свойствам «первичных» ОК является их потенциальная способность: либо формировать «первичную» ЗО, способную к существованию в организме, либо вызывать развитие ЗО при введении сингенным животным. В последнем случае эта способность ОК называют «туморогенностью», а сами клетки - «малигнизированными» [13].

Хотя Фулдс к прогрессии ЗО относил все стадии развития ЗО - от начальных до терминальных, сегодня считается, что о прогрессии ЗО можно говорить только после завершения промоции, приводящей к появлению клеток, способных автономно размножаться. Поэтому прогрессия ЗО начинается с того момента, как эти клетки обретают способность к инвазии, т.е. к активному проникновению в окружающие ткани. При этом основу прогрессии ЗО составляют те качественные изменения ЗО, наступающие лишь после начала ее инвазивного роста.

Фулдс считал, что прогрессия возникшей ЗО представляет собой многоступенчатый процесс, в ходе которого последовательно происходят события, ведущие к возрастанию автономности роста промотированных клеток и ступенчатому превращению этих клеток в ОК.

Считается, что такое ступенчатое превращение промотированных клеток в «истинные» ОК осуществляется в соответствии с основными закономерностями биологической эволюции: ОК эволюционируют точно так же, как эволюционировали бы некие одноклеточные организмы. Из их популяции в ходе естественного отбора выживают лишь клетки, обладающие наибольшей жизнеспособностью и резистентностью к действию неблагоприятных факторов среди обита-

ния (т.н. организма).

При этом, важнейшими факторами такого «отбора» становятся: конкуренция ОК за пространство существования и трофические субстраты и губительные факторы иммунной и неиммунной систем противоопухолевой защиты. Если пациент со ЗО подвергается лечению, то к указанным выше присоединяются и ятрогенные факторы, также способствующие отбору наиболее жизнестойких ОК.

Итак, теория Фулдса трактует прогрессию ЗО в организме с позиций биологической эволюции: это многостадийный однонаправленный процесс скачкообразных, необратимых и наследуемых качественных изменений свойств ЗО, происходящих в ходе ее эволюции в направлении возрастания автономности ее роста и усиления ее агрессивности в отношении окружающих клеток и тканей. Итогом прогрессии ЗО является постепенное «превращение» промотированных клеток в «истинные» ОК. При этом, прогрессия ЗО может происходить даже без ее явного роста (прогрессия ЗО и рост ЗО - разные характеристики одного и того же процесса).

В свое время, Л.Фулдс сформулировал ряд положений, поясняющих существо опухоли прогрессии.

1. Приобретение свойств ЗО идет стадийно, путем направленного отбора клеточных клонов или мутации ОК, по пути наибольшей автономности и максимальной приспособленности ОК к среде обитания.

2. Прогрессия одних и тех же ЗО может следовать либо прямым путем (начиная непосредственно стволовой клетки), либо непрямым путем (через ряд промежуточных стадий), иногда проходя через стадию «предракового» состояния.

3. Независимость прогрессии ЗО состоит в том, что признаки злокачественности возникают на разных этапах и эволюционируют независимо друг от друга, предопределяя большое разнообразие фенотипов ЗО и их клеток, в отличие от нормальных тканей, структура и функция которых всегда четко определены.

4. Непредсказуемость поведения ЗО обусловлена разнообразием вариантов прогрессии и независимостью прогрессии разных признаков ЗО - это не позволяет предвидеть все возможные последствия опухолевого роста.

Даже кратко характеризуя современную трактовку концепции о прогрессии ЗО, необходимо дать несколько коротких пояснений и условно выделить «раннюю» и «позднюю» опухолевую прогрессию.

В 1983 г, комментируя теорию Фулдса, академик Н.А.Краевский отмечал, что Фулдс, описывая ступенчатое «превращение» НК в ОК, упоминал о трех

условно выделенных им «типов» клеток.

Промотированные клетки (promoted cells) - подвергшиеся иммортализации клетки и обладающие способностью к автономному размножению как *in vitro*, так и *in vivo*. По фенотипу они не могут быть отнесены ни к НК, ни к ОК.

«Незрелые» ОК (non-matured tumor cells) - ОК, способные к инвазивному росту и обладающие определенной степенью резистентности к неблагоприятным воздействиям (в основном, на уровне тканей).

«Зрелые» ОК (non-matured tumor cells) - ОК, способные к инвазивному росту и метастатированию и обладающие высокой степенью резистентности (на уровне организма). Для их обозначения было использовано и определение «полностью малигнизированных» (completely malignised tumor cells), отражавшее тот факт, что ЗО сформированы именно такими клетками.

Учитывая характеристики этих «типов» клеток, первые два из них можно, с некоторыми оговорками, считать почти эквивалентными упоминавшимся выше «трансформированным клеткам».

Итак, «ранняя» прогрессия знаменует начало автономного размножения промотированных клеток в форме увеличения массы однородных клеток такого типа, которое не требует каких-либо дополнительных воздействий. Вместе с тем, на этом этапе потенция к инвазивному росту остается недостаточно высокой, а способность к метастазированию, зачастую, вовсе отсутствует. Можно говорить, что в процессе «ранней» прогрессии формируются «незрелые» ОК.

«Поздняя» прогрессия включает тот этап, на котором размножение «незрелых» ОК происходит в условиях конкуренции с окружающими их НК. На этом этапе ОК постоянно претерпевают качественные изменения и приобретают новые свойства - все большую автономность, способность к инвазивно-деструктивному росту и, главное, к образованию метастазов - один из важнейших признаков завершения опухолевой прогрессии. Кроме того, эти ОК обретают необычайно высокую адаптивность к изменяющимся условиям микроокружения и способность к выживанию в этих условиях. Иначе говоря, «поздняя» прогрессия завершается формированием «зрелых» ОК, обладающих соответствующим фенотипом клеток, формирующих растущую ЗО.

Таким образом, в результате многостадийного процесса, происходящего в организме, из промотированной клетки образуется «зрелые» ОК, из которых и формируется типичная ЗО.

Следует помнить, что инициация опухолевого роста является случайным явлением, которое приводит к появлению группы клеток, происходящих из одной, первоначально изменившейся клетки. Очевидно, что после промоции, ее размножение

дает начало одному клону дочерних клеток. Значит, «первичная» ЗО моноклональна.

Однако, дальнейшая пролиферация этих клеток ведет к формированию разнообразия клеточной популяции, поскольку по мере размножения эти клетки подвергаются эволюции с закономерной необратимой дивергенцией исходных качественных свойств, направленной на увеличение приспособительных возможностей как этих клеток. В итоге, в ходе прогрессии моноклональность ОК сменяется их прогрессирующей поликлональностью. Иначе говоря, результатом прогрессии становится появление «зрелых» ОК, обладающих рядом особых фенотипических свойств, проявляющихся на различных уровнях.

На клеточном уровне - это морфофункциональный атипизм, определяемый более высокой степенью автономности роста, выраженной способностью к инвазивному росту и метастазированию на фоне выраженной клональной гетерогенности их клеточной популяции.

На хромосомном уровне - это высокая степень нестабильности генома клеток и значительные изменения их кариотипа в форме анеуплоидии, полиплоидии, дефекта хромосом и др.

На геномном уровне - это многоступенчатая активация протоонкогенов и/или инактивация генов-супрессоров, а также наличие разнообразных мутаций на фоне нестабильности генома, выраженной намного сильнее таковой у промотированных клеток [14].

Итак, ЗО, развиваясь, постоянно претерпевает глубокие качественные изменения и обретает все новые свойства - все большую автономность от регулирующих воздействий организма и, с определенного момента ее рост обретает деструктивный и локально-инвазивный характер. Это выражается в появлении у ОК типичного фенотипа, отличающегося высокой приспособляемостью к изменяющимся условиям роста, способности, интенсивно размножаясь, вытеснять и замещать НК вокруг первичного очага ЗО, а также образовывать метастазы.

Генерализация опухолевого роста. В первую очередь, не следует упускать из виду, что даже после появления «зрелых» ОК (формально после завершения прогрессии ЗО), на этапе генерализации опухолевого процесса процесс отбора более агрессивных и более жизнеспособных ОК не останавливается - появление в организме «зрелых» ОК с типичным фенотипом становится предпосылкой к началу последнего этапа опухолевого роста - его генерализации (т.е. широкого распространения по всему организму).

Говорят о двух стадиях распространения опухолевого роста: местной и расширенной. Первая из этих стадий детерминируется таким свойством ОК,



как способность к инвазивному росту, а вторая стадия реализуется посредством метастазирования.

Инвазивный рост ЗО выражается в прорастании (прогрессирующем проникновении) в толщу окружающих здоровых тканей и предопределяет местное распространение опухолевого роста per continuitatem, т.е. «по продолжению». Инвазивный рост ЗО является первым проявлением «асоциально-го» поведения ОК [15].

Инвазия детерминирована не только быстрым неконтролируемым размножением клеток, но и нарушениями морфогенетических реакций, ответственных за формирование многоклеточных тканевых структур в организме), обусловленными изменениями клеточной морфологии и локомоторных свойств и, в частности, усилением подвижности. Последняя обусловлена связанными между собой изменениями цитоскелета, адгезивных взаимодействий клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом.

Важным фактором инвазии промотированных клеток является их способность продуцировать протеолитические и гликолитические ферменты, которые: 1) разрушают окружающий внеклеточный матрикс (и, базальную мембрану эпителия), создавая, тем самым, «пути» для миграции и 2) обеспечивают активацию мотогенных цитокинов, депонированных на матриксе и стимулирующие миграцию клеток.

Важным фактором стимулирующим формирование локомоторного фенотипа клеток вносят и изменения, приводящие к нарушению образования и сохранения межклеточных контактов и изменению нормальных межклеточных взаимодействий. Не меньшее значение имеет и способность ОК стимулировать ангиогенез, обеспечивающий васкуляризацию ткани ЗО и ряд других свойств [8, 13].

Метастазирование - это типовой патологический многоэтапный процесс, в ходе которого выделяют 5 основных этапов:

1. Выход ОК путем инвазивного роста из первичного очага ЗО и ее миграция в соседние ткани, с преодолением прилежащих к ним тканевых барьеров (базальных мембран и др.);

2. Интравазация или проникновение ОК в просвет кровеносных и/или лимфатических сосудов и начало их циркуляции вместе с током биожидкостей по кровяному или лимфатическому руслу;

3. Приобретение циркулирующими ОК еще большей жизнеспособности и резистентности к защитным факторам крови, позволяющим им выжить из-под контроля иммунной системы;

4. Экстравазация или выход ОК через базальную мембрану эндотелия капилляров путем инвазивного роста в толщу ткани в отдалении от первичного опухолевого очага;

5. Импантация или внедрение ОК в ткань

органа, отдаленного от места первичного опухолевого очага, и приживание в этом месте (даже не свойственном для этих ОК микроокружении) путем возобновления автономного размножения, ведущего к образованию нового очага роста ЗО (метастаза или вторичной ЗО).

Поскольку для формирования метастазов ОК должны обладать, как минимум, всеми свойствами, обеспечивающими им способность к инвазивному росту. Именно поэтому метастазирование иногда называют «дистантной инвазией». Однако, как уже отмечалось, способность к метастазированию появляется позже способности к инвазивному росту, поскольку для обретения способности к метастазированию ОК, помимо способности к инвазивному росту, должны обладать и рядом дополнительных свойств.

В частности, эти ОК должны быть: 1) еще менее прихотливыми в отношении трофических субстратов и стимуляторов роста; 2) еще более подвижными; 3) еще более активными продуцентами ферментов и веществ, облегчающих им преодоление различных тканевых структур и барьеров; 4) еще более активными модификаторами окружающих тканей и стимуляторами неоангиогенеза; 5) еще более устойчивыми к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды; и 6) еще более агрессивными в отношении окружающих структур и организма в целом [16].

**Опухолевый рост, как совокупность биологических процессов.** В процессе развития ЗО в организме могут изменяться как генетические и иммунологические свойства ОК, степень их дифференцировки, так и скорость роста и способность к метастазированию и т.д.

Опухолевый рост является важнейшей формой нарушения тканевого гомеостаза, поддерживаемого определенным балансом пролиферации и апоптоза (и аутофагии): нарастание массы ОК может быть вызвано как усилением пролиферации, так и угнетением апоптоза.

Как уже отмечалось, ЗО имеет клональный характер, т.е. представляет собой массу клеток, являющихся потомством (или клоном) лишь одной клетки, которая в результате многостадийного процесса приобрела способность нерегулируемого размножения.

Основу клона составляют клетки, имеющие дефект в ДНК и «ускользнувшие» от «контрольно-генетического» надзора. Понятно, что изначально поврежденный геном недостаточно стабилен, что создает условия для расширения изменчивости клеток. Поэтому в процессе многократного деления клеток с дефектами генома появляются новые клоны клеток, различающиеся не только генотипически, но и фенотипически. В результате их продолжающегося деления в популяции, со временем, накаплива-

ются клетки с нарушениями структуры ДНК, и все больше нарастает нестабильность генома, которая, в свою очередь, ведет к появлению все новых клеточных клонов. Таким путем первоначальная клональная гомогенность популяции сменяется постепенно формирующейся клональной гетерогенностью ОК.

Параллельно происходит естественный отбор клонов, обладающих более быстрой пролиферацией, более высокой приспособляемостью к условиям окружающей микросреды, большей устойчивостью к факторам защиты организма и, главное, способностью к метастазированию. Иначе говоря, из массы трансформированных клеток в процессе развития «отбираются» наиболее агрессивные клетки, которые и составляют основу формируемой в организме ЗО.

Аналогичные процессы происходят и в организме пациентов с ЗО, получающих терапию: ятрогенные факторы (лучевая и/или лекарственная терапия) вызывают гибель ОК, включая апоптоз. Эти воздействия, уничтожая, в первую очередь, наиболее чувствительные к ним ОК, по сути, выступают в качестве своеобразных факторов «отбора» более резистентных клонов, у которых устойчивость к этим факторам повышается по типу формирования вторичной резистентности к химиопрепаратам и к облучению: ОК становится все более агрессивными, автономными и устойчивыми к лечебным воздействиям.

Таким образом, описанный отбор четко направлен в сторону повышения «автономности» и «агрессивности» ОК, а также усиления резистентности к защитным факторам организма, но и повышения жизнеспособности в условиях влияния на них терапевтических факторов.

Заслуживает внимания и роль генов-супрессоров. Дело в том, что гипоксия, развивающаяся в слабо васкуляризированных участках нормальной ткани, ведет к экспрессии генов, «включающих» апоптоз, который элиминирует клетки, недополучающие кислород. Но, как отмечалось, в клетках многих ЗО гены-супрессоры не функционируют.

Кроме того, в ОК блокированы и другие механизмы, «включающие» апоптоз и аутофагию при недостатке питания. Поэтому ОК, несмотря на дефицит кислорода и трофических веществ, не «входят» в апоптоз и продолжают пролиферировать. В итоге ОК обретают большую резистентность к гипоксии и дефициту питания, получая селективное преимущество над НК, что вносит существенный вклад в процесс увеличения массы ЗО.

Признаки же злокачественности возникают в ходе прогрессии, независимо друг от друга, что объясняет разнообразие опухолевых фенотипов, в отличие от нормально развивающихся тканей, структура и функция которых всегда четко определены. Таким

образом, непрерывно прогрессируя, претерпевая качественные изменения и проходя через необратимые стадии, ОК эволюционируют («дрейфуют») в направлении увеличения злокачественности.

После обретения ОК в процессе прогрессии агрессивности и быстрых темпов роста, они перестают «удовлетворяться» ухудшающимися условиями существования в первичном очаге ЗО из-за возникающей между ними конкуренции за «жизненное пространство» и, главное, за питательные и ростовые вещества.

Эту конкуренцию, разумеется, выигрывают только более жизнеспособные и более мобильные и, соответственно, более автономные клетки; на этом этапе фактором отбора становится мобильность, характерная для, так называемых: локомоторных фенотипов ОК.

Наиболее агрессивные и мобильные ОК, или их группы могут, практически, безгранично проникать в окружающие ткани, различные слои и зоны первично пораженного органа, распространяться на соседние органы и ткани, а, прорастая в лимфатические и кровеносные сосуды, широко разноситься по организму, давая начало метастазам.

При этом, прогрессия продолжается и ОК приобретают все новые свойства и уже значительно отличаются не только от клеток первично-неопластического клона, но и от своих непосредственных предшественников. Именно поэтому структура ткани и клеток ЗО в очагах рецидивов и метастазов может отличаться от структуры первичной ЗО, что объясняет затруднения морфологической диагностики.

Отсюда понятна гетерогенность морфологической картины, когда разные участки одной ЗО отличаются по степени анаплазии, направлению дифференцировки, числу аномальных митозов, состоянию стромы, степени некротических изменений и воспалительной реакции.

Большое значение, при этом, имеют условия микросреды, в которой растут и размножаются ОК. Так, в ряде случаев, из-за несоответствия уровня кровоснабжения и массы ЗО в ней могут развиваться выраженные вторичные изменения (отечные, дегенеративные, некротические и реактивно-воспалительные процессы), приводящие к распаду, формированию зон фиброза, кальцинации и др.

Все это приводит к изменению микросреды, в которой существуют ОК, и может влиять на направление прогрессии. Важное значение, в этом смысле, приобретает и состояние местной реактивности соединительной ткани, которая, в итоге, обеспечивает формирование стромы ЗО и ее васкуляризацию, а воспаление вокруг опухоли в одних случаях способствует, а в других - препятствует ее росту.

Изложенная трактовка с очевидностью предполагает существование различий между промотиро-

ванными клетками и «зрелыми» ОК.

Термин «малигнизация», означающий «озлокачествление», в реальности отражает лишь степень выраженности у ЗО свойств, в итоге, «вредных» для организма человека, в определенном смысле, отражает степень ее «патогенности». Поэтому правомочен и рассмотренный выше вопрос об отличиях промотированной клетки и ОК.

Здесь мы отметили то, что фенотип (набор свойств) клеток, обеспечивающих их способностью к нелимитированному размножению *in vitro*, не во всех случаях совпадает с фенотипом, необходимым для неограниченного роста их в организме. Этим объясняется и то, что не всякое введение трансформированных *in vitro* клеток в организм животного ведет к реализации их туморогенной потенции. Это позволяет говорить о том, что возникшая в организме «незрелая» ОК отличается от промотированной клетки сравнительно меньшими жизнеспособностью и «агрессивностью».

Важнейшим отличительным фенотипическим свойством ОК является наличие у них способности эффективно конкурировать за выживание с окружающими их НК и противостоять защитным системам организма. Наличие такой способности присуще отнюдь не всем клеткам, трансформированным *in vitro*. Точнее, небольшая часть таких клеток, вероятно, обладает некоей, скорее всего, достаточно невысокой, степенью «агрессивности» - это позволяет им при введении в живой организм лишь в ряде случаев вызывать при определенных условиях ЗО.

Последующие же пассажи ЗО на животных приводят к значительному усилению их туморогенности, а с определенного момента - появлению у них способности к метастазированию. Коль скоро известно, что туморогенность прямо зависит как от пролиферативного потенциала ОК, так и от их резистентности к защитным факторам организма, приходится признать, что возрастание туморогенности и появление метастазуемости происходит только на последней стадии прогрессии ЗО в организме.

Здесь же надо остановиться на таком моменте, как обоснованность использования такой терминологической формы «злокачественный рост», нередко позиционируемой как полный синоним понятия «опухолевый рост». Однако достаточно отметить, что если категория «опухолевый рост» охватывает весь процесс от момента возникновения первых видоизмененных клеток до момента генерализации ЗО, то термин «злокачественный рост» может использоваться только для обозначения процесса от момента, когда появляются первые ОК, обладающие «патогенными» свойствами.

**Опухолевый рост, как динамический процесс.** Опухолевый рост, это это многостадийный процесс появления и размножения в организме ОК,

способных передавать приобретенные патологические свойства в бесконечном ряду поколений.

Опухолевый рост происходит в соответствии с общебиологическими законами формообразования живых многоклеточных организмов, а извращение этих законов касается, прежде всего, количественных, а не качественных различий ЗО, по сравнению с нормальными физиологическими процессами роста размножения клеток (регенерация, рост тканей), протекающими в природе.

ОК приобретают отличительные черты и свойства только по отношению к органу или организму, в котором они развиваются, а не в отношении других форм роста, отмечаемых в онтогенезе и филогенезе других живых существ.

В заключении надо заметить, что особенности различного проявления опухолевого роста (клинические, морфологические, биохимические и др.) зависят, в первую очередь, от гистогенетических и функциональных характеристик тканей, из которых произошли ЗО. При этом, однако, функциональных различий между ЗО разного гистогенеза меньше, чем между нормальными тканями, из которых они исходят.

Факт появления группы промотированных клеток вовсе не означает обязательного формирования ЗО: в абсолютном большинстве случаев появляющиеся клетки уничтожаются защитными системами организма. Если же они, по той или иной причине, оказались несостоятельными, то размножение ОК (опухолевый рост) продолжится.

Вместе с тем, часть ОК погибнет, а другие ОК, до поры до времени, останутся в латентном состоянии (в фазе Go), будучи рестриктированными какими-либо эндогенными факторами, или, например, в силу дефицита необходимых для пролиферации питательных веществ. Последнее может иметь место из-за связанной с ростом ЗО нарастающей дезорганизацией структуры ткани и нарушения диффузии метаболитов в отдельные участки ЗО. В итоге, лишь часть ОК, обладающих наибольшей жизнеспособностью, пройдя такую естественную селекцию, продолжает пролиферировать и формируют ЗО.

Пролиферация клонов ОК подчиняется определенным закономерностям и зависит от ряда эндогенных и экзогенных факторов. Важнейший эндогенный фактор, предопределяющий интенсивность роста ЗО - «пролиферативный потенциал» ее клеток, который определяется степенью злокачественности ЗО и зависит от свойств ее клеток.

Действие экзогенных факторов связано с особенностями микроокружения ЗО. При анализе этих факторов удобно процесс развития ЗО разделить на 2 фазы: фазу бессосудистого развития ЗО и фазу неоваскуляризируемой ЗО. На первой фазе жизнедеятельность ЗО направлена на выживание в

организме и характеризуется относительно медленной пролиферацией ОК, подчиняющейся линейной зависимости. На второй фазе, когда питание осуществляется по вновь образованным сосудам, пролиферация приобретает эксплозивный характер, а динамика пролиферации ОК происходит почти в геометрической прогрессии и условно именуется «экспотенциальным ростом».

Это объясняет почему на ранних стадиях прогрессии ЗО их распространение долгое время ограничивается локальными участками ткани, специфичными для ОК данного гистогенеза. Эта стадия, например, соответствует развитию «преинвазивного» рака (cancer in situ), когда эпителиальные ОК, питаемые лишь диффузионным путем, распространяются только в пределах эпителиального пласта, но не прорастают сквозь базальную мембрану.

Рост и распространение ЗО в организме, естественно, облегчается тем, что многие из них способны индуцировать в окружающей нормальной ткани размножение клеток соединительной ткани и капилляров (стромагенное и ангиогенное действие ОК), что обеспечивает создание не только стромы ЗО, но и формирование в ткани самой ЗО сети питающих ее сосудов. Кроме того, ОК способны вырабатывать вещества, объединяемые под названием «факторов инвазии», представляющих собой литические субстанции и действующих наподобие «агрессивных» бактерий (по типу гиалуронидазы), обеспечивая ЗО возможность активно прорасти в соседние ткани [18].

Поэтому на более поздних стадиях прогрессии ЗО, ее рост приобретает характер инвазивного, так как ОК, получая с кровью и лимфой необходимый пластический материал и будучи менее зависимы от регулирующих факторов микросреды, нежели НК, успешно конкурируя с последними за выживание, начинают активно внедряться в толщу окружающих тканей. Именно это происходит при дальнейшем развитии «cancer in situ», когда пролиферирующие ОК пробивают базальную мембрану эпителия и переходят в толщу соединений ткани.

Популяции ОК, обычно, асинхронны, т.е. в каждый момент времени клетки распределены равномерно по разным фазам клеточного цикла. Средняя продолжительность цикла клеток разных ЗО колеблется в пределах 16-60 часов, что, обычно, не меньше, чем у интенсивно размножающихся НК взрослого организма.

Кинетическими показателями роста ЗО являются: продолжительность клеточного цикла ОК, размеры «ростовой фракции» (пролиферативного пула) ЗО и скорость гибели ОК. Ростовая фракция - это выраженная в процентах часть клеток опухолевой популяции, участвующих в делении. Ростовая фракция лишь в некоторых ЗО приближается к

100%, в большинстве случаев в ЗО человека она не превышает 70%.

Скорость гибели ОК определяется процентным соотношением числа погибающих ОК к общему числу клеток, прибавившихся в популяции в результате одного клеточного деления. В некоторых экспериментальных ЗО человека эта величина, отражающая потери клеток, составляла до 80-90%. Уже упоминалось, что гибель ОК, чаще всего, является результатом недостатка питательных веществ в растущей ЗО.

Изменение каждого кинетического показателя опухолевого роста может приводить к изменениям скорости роста опухолевого узла: например, замедление роста ЗО может быть результатом не только увеличения продолжительности митоза, но и уменьшения ростовой фракции, а также увеличения числа гибнущих ОК.

Интегральной функцией всех этих параметров является «время удвоения» ЗО (doubling time), отражающее конечный итог пролиферации ОК. Этот показатель носит феноменологический характер и весьма вариабелен: при лейкозах оно составляет 5 дней, при раке легкого - около 90 дней, а при раке толстой кишки - достигает 20 и более месяцев. Кроме того, одна и та же ЗО у молодых лиц растет несколько быстрее, чем у пожилых.

**Опухолевый рост, как причина патогенных эффектов.** Негативное влияние опухолевого роста на организм реализуется посредством двух компонентов: локального и системного действий.

Локальное действие на организм связано со способностью опухолевого роста выступать в роли дезинтегратора структурного гомеостаза (нарушение генетической однородности клеточных популяций организма). Поэтому это действие проявляется лишь при условии, когда ЗО обретает пространственно-дискретные конфигурации. Клинические проявления такого действия весьма разнообразны, хотя важнейшими признаются 2 синдрома: компрессионно-обтурационный и деструктивно-перфоративный [19].

Системное действие опухолевого роста отражает способность участвующих в нем ОК, оказывать на организм в целом и его отдельные функциональные системы общее дезинтегрирующее (политропное патогенное) действие. Такое действие не имеет прямой связи с конфигурацией и размерами ЗО и может реализоваться даже при отсутствии внешних проявлений опухолевого роста. Реализация такого действия влечет за собой развитие общих расстройств гомеостаза.

Ими могут быть разнообразные по форме и выраженности нарушения метаболизма и жизнедеятельности разных органов и функциональных систем, а позднее, глубокие морфо-функциональные изменения вплоть до развития «раковой кахексией».

Следует иметь ввиду тот факт, что именно совокупность проявлений локального и системного действий, которые могут быть представлены в разных соотношениях и сочетаниях, формирует основу патогенеза онкологических заболеваний и, в итоге, предопределяет многообразие и полиморфизм клинических проявлений этих заболеваний у разных пациентов [20].

В заключении отметим, что описанные особенности опухолевого роста реализуются независимо от своей локализации. Ее утратившие свою обычную форму и свойства клетки первоначально *in loco*, безудержно разрастаются, не только увеличивая массу, но и грубо вторгаются в окружающие нормальные ткани и оттесняют и разрушают их и сформированные ими структуры. Растущая ЗО грубо изменяет нормальную структуру тканей и органов, вызывает их деструкцию и дисфункцию, а после истощения их приспособительных возможностей, нарушает нормальное выполнение ими соответствующих функций.

Таким образом, можно говорить, что опухолевый рост представляет собой широко распространенный в природе и сложный биологический процесс, в основе которого лежит феномен возникновения и существования в организме ЗО, появление которой является результатом избыточного размножения клеточных клонов. На определенном этапе своего развития эти клоны могут выходить за пределы собственной ткани и продолжать свое размножение и рост в других тканях.

При этом в силу высокой генетической изменчивости и направленной селекции, происходящей под «давлением» со стороны организма, в популяции ОК таких клонов постоянно возникают и отбираются все более и более автономные и агрессивные субклоны.

Именно их безостановочное деление, выработка ими целого ряда разных физиологически активных субстанций, способных оказывать патогенное действие, а также постепенное, но прогрессирующее распространение по всему организму, становится причиной развития тяжелой болезни, способной, в конце концов, убить организм, в котором они возникли и сформировались.

**Ключевые слова:** опухоли; опухолевый рост

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты). СПб.: Прайм-Еврознак, 2004, с.22-51;
2. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М.Моисеенко и др. СПб: Н-Л, 2004, 701 с
3. Общая онкология. Под ред. Н.П.Напалкова. Л.: Медицина, 1989, 646 с.
4. Канцерогенез. Под ред. Д.Г.Заридзе. М.: Научный мир, 2000, с.333-341
5. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995, 198 с.
6. Мамедов М.К. Канцерогенез: разные механизмы, но один результат. // Азерб. Ж. онкологии, 2006, N.1, с.140-150;
7. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли как болезни генетической нестабильности.// Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.5, с.9-18;
8. Мамедов М.К. Отличительные признаки злокачественных опухолей: новые ориентиры на пути развития онкологии.// Биомедицина, 2021, N.3, с.3-8;
9. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста.// Онкогематология, 2012, N.3, с.165-185;
10. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению. М.: Геос, 2013, 151 с.;
11. Мамедов М.К. Современная дефиниция злокачественных опухолей, как идеологическая основа для создания новых методов терапии онкологических заболеваний.//Азерб. Ж. онкологии, 2021, N.2. с.8- 14;
12. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма.// Азерб.Ж.онкологии, 2001, N. 2, с.9-15;
13. Мамедов М.К. Современные представления о сущности опухолей и особенностях опухолевого роста.//Азерб. Ж. онкологии, 2002, N.1. с. 134-144;
14. Герштейн Е.С., Кушлинский А.Е. Факторы роста, их рецепторы и нижележащие сигнальные белки в опухолях человека - роль в прогнозе и оценке гормональной и лекарственной чувствительности. //Лабораторная служба, 2014, N.1, с.4-13
15. Мамедов М.К. Итоги эволюции взглядов на сущность опухолевого роста.// Современные достижения азерб. медицины, 2021, N.4, с.3-14;
16. Мамедов М.К. Воздействие на неоангиогенез в опухолях: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии // Биомедицина, 2010, N.2, с.34-36;
17. Мамедов М.К. О роли протоонкогенов, онкогенов и генов-супрессоров в регуляции жизнедеятельности клетки и в процессе канцерогенеза и развития злокачественных опухолей.// Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.1, с.90-99;
18. Мамедов М.К. Цитокины как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток.// Биомедицина, 2010, N.4, с.32-39;
19. Мамедов М.К., Оруджи Р.Н., Гиясбейли С.Р. Воздействие злокачественной опухоли на организм: современные представления. // Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1, с.10-17;
20. Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний.// Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.163- 173;

## YERLİ YAYILMIŞ QEYRİ KİÇİK HÜCEYRƏLİ AĞCIYƏR XƏRÇƏNGİNİN III MƏRHƏLƏSİNİN İMRT VƏ 3D-CRT METODLARI İLƏ ŞÜA MÜALİCƏSİ

*C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev, Ü.Z.Nəbizadə, E.H.Quliyev, K.İ.Kazımov,  
G.H.Nəsirova, N.M.Əskərov, G.R.Hacı, R.N. Rzayev, B.X.Səfərəliyeva*  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

### RADIATION TREATMENT OF IMMRT AND 3D-CRT TECHNIQUES OF LOCAL NON-SMALL CELL LUNG CANCER III

*J. Aliyev, I. Isayev, U. Nabizade, E. Guliyev, K. Kazimov,  
G. Nasirova, N. Asgarov, G. Haji, R. Rzayev, B. Safaraliyeva*

When using 3D-CRT and IMRT methods in patients with local QKHAX, direct results in the comparative analysis, patient survival, treatment complication, patients' quality of life indicators, etc. is different, and the continuation of this research is one of the urgent problems. modern radiation oncology.

The purpose of the study was a comparative analysis of the results of the widely used QKHAX 3D-CRT and IMRT methods (direct results, proximity, complications, quality of life of patients).

The first patient to receive a 3D-CRT and IMRT with a diagnosis of 256 localized QKHAX was involved in the study at the National Oncology Center. The patients were examined in accordance with modern standards.

The results of scientific research show that, the results of non-operative radiation therapy of QKHAX stage III are higher in the IMRT method compared to 3D-CRT. IMRT treatment results and long-term outcomes improve. At the same time, the IMRT method allows energy to be delivered to the surrounding normal tissue, protecting the tumor tissue to the maximum. Consequently, the frequency and severity of reactions and complications observed during and after treatment are significantly reduced.

**Keywords:** lung cancer, IMRT method, 3D-CRT method, radiation therapy

Ağciyər xərçəngi dünyada bəd xassəli şişlərlə xəstələnmə və ölüm hallarının başlıca səbəbi olaraq qalır və bu göstəricilər ildən-ilə yüksəlməkdə davam edir [1,2]. Globocan, 2020 (11) məlumatında 2020-ci ildə dünyanın 185 ölkəsində 2,206,77 insanda ağciyərin bəd xassəli şişi diaqnozu qoyulmuş (bütün bəd xassəli şişlərin 11,4%), 1,796,144 nəfər isə bu patologiyadan öl-müşdür (bütün bəd xassəli şişlərdən ölümün 18,0%). Qeyri kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX- NSCLC) bu orqanın bəd xassəli şişlərinin təqribən 85%-ni təşkil edir (3, 9). Azərbaycan Respublikasında 2010- cu ildə ağciyər xərçəngi diaqnozu ilə 981 birincili xəstə qeydiyyatı alınmış və 822 nəfər ölmüşdür. Bu göstəricilər 2020- ci ildə daha da yüksəlmiş və müvafiq olaraq, 1825 və 1099 nəfər təşkil etmişdir. Ağciyər xərçəngi ilə xəstələrin müalicəsində patoloji prosesin mərhələsindən asılı olaraq tək və ya müxtəlif kombinasiyalarda cərrahi, şüa-, kimya-, immunoterapiya (o cümlədən, hədəf və ya target) tətbiq edilir (9, 13). Qeyd edilənlərdən, konkurent kimya-radio-terapiya (KRT) – qeyri-operabel yerli yayılmış NSCLC (LA-NSCLC) üçün daha yüksək effektiv standart müalicə üsuludur (1, 6, 20).

Yerli yayılmış QKHAX ilə pasiyentlərin şüa müalicəsində əsasən üç ölçülü konformal şüa terapiyası (3D-CRT: müasir xətti sürətləndiricilərdə çoxləçəkli

kollimator, həcmli planlama metodunun köməyi ilə şüalanma həcmnin şişin həcminə maksimum yaxınlaşdırılması) metodundan istifadə edilir (21, 5, 13, 16). Ancaq son illərdə radioterapiyada rəqəmsal texnologiyaların inkişafı, intensivliyi modulyasiya edilmiş şüa terapiyası (IMRT) metodunun yaranmasına imkan vermişdir. IMRT mürəkkəb 3 geometrik ölçülərə malik şiş toxumasının tam və ya hissəvi həcmələrinə dəqiq və uyğun dozada ionlaşdırıcı şüa enerjisini çatdırmağa imkan verir. Nəticədə, 3D-CRT-dən fərqli olaraq İMRT zamanı patoloji prosesi ətraf normal toxuma, orqanları (ürək, ağciyər, qida borusu və s.) maksimum qorumaqla yüksək dozada şüalandırma imkanı yaranmışdır. Bu bir sıra retrospektiv tədqiqatlarda öyrənilmiş və fərqli nəticələr alınmışdır. Məsələn, MD Anderson Cancer Center (ABŞ) həyata keçirilən tədqiqatda İMRT və 3D-CRT metodlarının müqayisəli analizində xəstələrin İMRT zamanı ümumi sağqalma (OS) göstəricilərinin yüksəlməsi, müalicənin fəsadlarının isə azalması təyin edilmişdir (15, 22) . Ancaq RTOG 0617 tədqiqatının ikincili müqayisəli təhlilində İMRT və 3D-CRT metodları arasında bilavasitə nəticə, pasiyentlərin ümumi, xəstəliksiz sağqalma göstəricilərində statistik fərq təyin edilməmişdir (2, 6).

Beləliklə, yerli yayılmış QKHAX xəstələrində

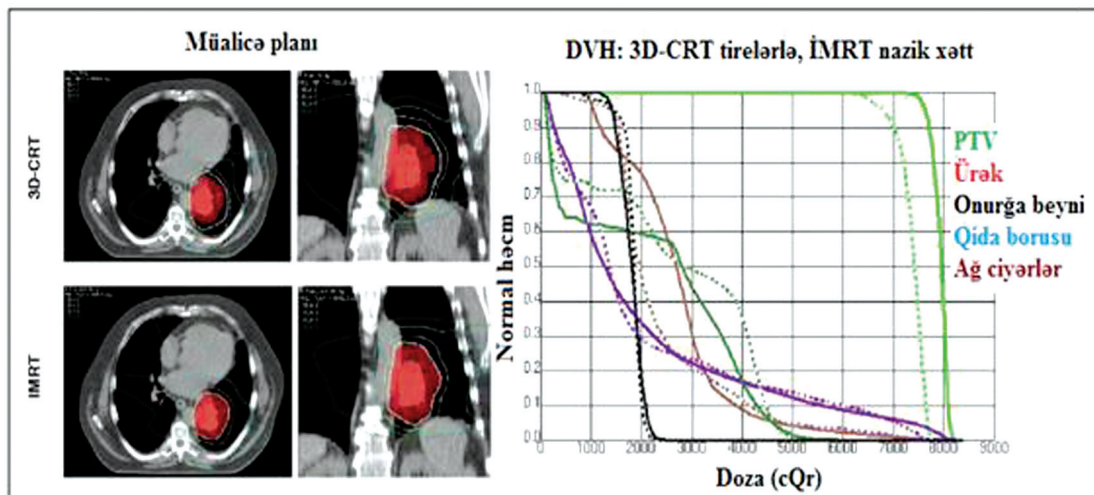
3D-CRT və İMRT metodlarından istifadə zamanı bilavasitə nəticə, xəstələrin yaşama, müalicənin fəsadları, pasiyentlərin həyat keyfiyyəti göstəriciləri və s. müqayisəli analizində müxtəlifdir və bu tədqiqatların davam etdirilməsi müasir radiasion onkologiyanın aktual problemlərindən biridir.

**Tədqiqatın məqsədi.** Yerli yayılmış QKHAX 3D-CRT və IMRT metodlarının nəticələrinin (bilavasitə nəticə, yaxın yaşama, fəsadlar, pasiyentlərin həyat keyfiyyəti) müqayisəli analizi.

**Material və metod.** Milli Onkologiya Mərkəzində 256 yerli yayılmış QKHAX diaqnozu ilə 3D-CRT və İMRT almış birincili xəstə elmi tədqiqata daxil edilmişdir. Pasiyentlərin müayinəsi müasir standartlara uyğun həyata keçirilmişdir. Belə ki, anamnezin toplanması, fiziki müayinələrdən sonra xəstələrə bəd xassəli prosesin mərhələsini, xəstələrin ümumi sağlamlıq statusunu təyin etmək üçün göstərişə uyğun laborator-instrumental müayinələr (döş qəfəsi orqanlarının rentgenoloji müayinəsi, kompüter tomoqrafiya, ultrasəsli, nüvə maqnit rezonas, pozitron emission tomoqrafiyası, EKQ və s.) aparılmışdır. Bütün hallarda diaqnoz patomorfoloji (+immunohistiokimyəvi) təsdiq edilmişdir (bronxoskopiya, bronxoskopiya və transbronxial biopsiya, torakosentez, mediastinoskopiya metodlarının köməyi ilə alınan şiş toxumasında). Pe-riferik qan və plazmanın geniş analizi aparılmışdır. Şiş markerləri- yastıhüceyrəli xərçəngdə (SCC), PEA, sitokeratin fraqmenti (CYFRA 21-1), adenokarsinomada CA-125, böyük hüceyrəli xərçəngdə CYFRA 21-1, SCC, PEA təyin edilmişdir.

Xəstələrin 3D-CRT və ya IMRT metodları ilə şüa müalicəsinə hazırlığı döş qəfəsinin KT simulyasiyası ilə həyata keçirilmişdir. Müalicənin 3D-CRT və ya İMRT metodu ilə aparılması ətraf normal toxuma, orqanlarının maksimum qorunması məqsədi ilə birincili şiş, regional limfa düyünlərin həcmi, onların döş qəfəsində lokalizasiyası, sintopiyası, ağ ciyərlərin funksional testinin nəticəsi, xəstənin ümumi vəziyyəti (o cümlədən, yanaşı xəstəliklər nəzərə alınmaqla) nəzərə alınmaqla icra olunmuşdur. Böyük şiş həcminə (gross şiş həcmi- GTV) döş qəfəsi orqanlarının KT və ya PET/KT müayinəsində vizualizə olunan birincili şiş və patoloji limfa düyünləri daxil edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bütün hallarda zədələnmiş regional limfa düyünləri birincili şişlə birlikdə bir həcmdə şüalanmışdır. Klinik hədəf həcmi (CTV) GTV-yə 6-8 mm, planlaşdırılan hədəf həcmi (PTV) tənəffüs aktında ağciyərlərin ekskursiya səviyyəsindən asılı olaraq birincili şişin hərəkətini nəzərə almaqla CTV-in sərhədlərinə 8-15 mm əlavə edilməklə planlaşdırılmışdır (şəkil 1). Hədəfin hərəkətini azaltmaq üçün bütün xəstələrə KT simulyasiya və müalicə seanslarında səthi tənəffüs etmələri məsləhət görülmüşdür.

Xəstələrin radioterapiyası 3D-CRT və ya İMRT metodu ilə Varian Medical System Inc., (ABŞ) xətti sürətləndiricilərində aparılmışdır. BU zaman şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası (BMD) 1,8-2,0 Qr olmaqla həftədə 5 fraksiya, cəmi mənbə doza (CMD) 60,0-66,0 Qr verilmişdir. Müalicə planları doza-həcm histoqramlarından, izodoz əyrilərinin vizual təftişindən istifadə etməklə qiymətləndirilmişdir.



Şəkil 1. Ağ ciyər xərçənginin III B mərhələsində İMRT və 3D-CRT müalicə planı (KT şəkillərdə qırmızı sahə PTV) və doza həcm histioqramması (DVH)

Müayinələr nəticəsində 171 xəstədə (66,8 %) mərkəzi, 78-də periferik (30,5%) və 7 pasiyentdə (2,7%) Pankost sindromu ilə ağciyərin zirvə xərçəngi təyin edilmişdir.

Bəd xassəli prosesin mərhələsi Union for International Cancer Control təsnifatına uyğun həyata keçirilmişdir (TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition, 2016 (12)).

Xəstələrin 103 nəfərinə KRT aparılmışdır. Bu aşağıdakı rejimlərdə həyata keçirilmişdir: paklitaksel 40mg/m<sup>2</sup>+karboplatin 2AUC həftədə bir dəfə (4-5 kurs) və ya sisplatin 50mg/m<sup>2</sup> 1,8,29- cu günlər/ etopozide 50mg/m<sup>2</sup>, 1-5 və 29-33 günlər 5-6 həftə).

Müalicə qurtardıqdan 1 ay sonra xəstələrə ilk kontrol müayinə aparılmış (laboratoriya tədqiqatları, döş qəfəsinin rentgeno-, KT müayinəsi və göstərişə uyğun

digərləri) və müalicənin nəticələri (şişin reqressiyası) qiymətləndirilmişdir. Növbəti kontrol müayinələr 5-6 aydan bir təkrarlanmışdır.

Xəstələrin ümumi vəziyyəti Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (19), şüa müalicəsi nəticəsində rast gələn arzu olunmaz reaksiyalar isə Common Terminology Criteria for Adverse Events version (4,0)

apılmışdır (şəkil 1). İMRT alan xəstələrdə şüalanma təsirinə məruz qalan GTV həcmi 3D-CRT ilə müqayisədə yüksək olmuşdur (müvafiq olaraq, mediana 112,5 sm<sup>3</sup> və 74,5 sm<sup>3</sup>; p <0,05). Xəstələrin 103 nəfərinə KRT (İMRT-68, 3D-CRT- 35), 156 pasiyentə isə müstəqil şüa müalicəsi həyata keçirilmişdir (İMRT- 78, 3D-CRT- 75 nəfər).

Cədvəl №1. QKHAX III mərhələsi ilə xəstələrin müalicəyə qədər müayinəsinin əsas göstəriciləri

Əsas göstəricilər	İMRT (n=146)	3D-CRT (n=110)	Cəmi (n=256)
Yaş medianası (il)	66 (52-78)	69 (49-81)	64 (49-81)
Cins:kişi/qadın	110/36	89/21	199/57
Şişin lokalizasiyası: Sağ /sol ağ ciyər	72/74 (49,3%/50,7%)	57/53 (51,8%/48,2%)	129/127 (50,3%/49,7%)
Mərkəzi, Periferik, Pankost şişi	92 (63,0%) 43 (29,4%) 3 (2,0%)	79 (71,8%) 35 (31,8%) 4 (3,6%)	171(66,8%) 78(30,5%) 7(2,7%)
Histopatologiya: Yastı hüceyrəli xərçəng/adenokarsinoma, cəmi (%)	101/45 (69,2%/30,8%)	82/28 (74,5%/25,5%)	183/73 (71,4%/28,6%)
Xəstəliyin mərhələsi:			
IIIA	70 (48,0%)	52 (47,3%)	122 (47,7%)
IIIB	68 (46,6%)	46 (41,8%)	114 (44,5%)
IIIC	8 (5,4%)	12 (10,9%)	20 (7,8%)
ECOG statusu: 0-2	126 (86,3%)	96 (87,2%)	222 (86,7%)
3-4(%)	20 (13,7%)	14 (12,8%)	34 (13,3%)
Cəmi KRT	68 (46,5%)	35 (31,8%)	103(40,2%)

təsnifatından istifadə etməklə qiymətləndirilmişdir.

Qruplar arasında əsas xüsusiyyətlər chi-square test və independent t-test statistika metodlarından istifadə etməklə müqayisə edilmişdir. Yaşama göstəriciləri Kaplan-Meier metodu ilə hesablanmış və qruplar arasında müqayisələr log-rank testinin köməyi ilə aparılmışdır.

**Nəticə.** Xəstələrin ilkin müayinəsində 256 nəfərdən 177-nin (69,1%) 15 ildən çox siqaret istifadəçisi olduğu aşkar olunmuşdur. İlk klinik əlamətlərin üzə çıxdığından həkimə müraciət etdiyi dövr orta hesabla 6,4 ay təşkil etmişdir. Xəstələrin 11-də təsadüfən digər səbəblərdən döş qəfəsi orqanlarının KT zamanı ağ ciyərlərdə bəd xassəli proses təyin edilmişdir. Xəstələrin 199 (77,7%) kişi, 57 (22,3%) qadın, yaş medianası 64 (49-81) il təşkil etmişdir (cədvəl 1).

Sağ ağ ciyər xərçəngi 129 (50,3%), sol isə 127 (49,7%) nəfərdə təyin edilmişdir. Ağ ciyərlərin mərkəzi şişi 171 (66,8%), periferik- 78 (30,5%), Pankost şişi 7 (2,7%) pasiyentdə aşkar olunmuşdur.

Müayinə zamanı IIIA mərhələsi 122 (47,7%), IIIB- 114 (44,5%) və IIIC- 20 (7,8%) xəstədə təyin edilmişdir.

Patomorfoloji 183 nəfərdə (71,4%) yastı hüceyrəli xərçəng, 73 (28,6%) isə adenokarsinoma qeydə alınmışdır.

Xəstələrin ümumi vəziyyəti ECOG təsnifatına uyğun 0-2 dərəcəsi- 222 (86,7%), 3-4 dərəcəsi- 34 (13,3%) pasiyentdə təyin edilmişdir.

Müvafiq topo-, dozimetrik hazırlıqdan sonra 146 xəstəyə İMRT, 110 nəfərə isə 3D-CRT üsulu ilə müalicə

İMRT qrupunda 15 (10,2%) pasiyentdə (onlardan 10 KRT alan xəstələr) müalicə ilə əlaqəli arzu olunmaz reaksiyalar səbəbindən (mielodepressiya- 12, tənəffüs çatışmamazlığı- 3 xəstə) şüa müalicəsində fasilə verilmişdir. 7-8 günlük simptomatik müalicədən sonra onların vəziyyəti yaxşılaşmış, müalicə sona çatdırılmışdır. 3D-CRT qrupunda isə 21(19,1%) xəstəyə (onlardan 17 nəfəri KRT) şüa müalicəsində 10-11 günlük məcburi fasilə verilmiş və simptomatik müalicədən sonra müalicə davam etdirilmişdir. Xəstələrə tam müalicə kursu 6-8 həftə müddətində həyata keçirilmişdir.

Müalicə sona çatdıqdan 3-4 həftə sonra xəstələrə kontrol müayinə həyata keçirilmiş və müalicənin birbaşa nəticələri qiymətləndirilmişdir (cədvəl 2). Patoloji prosesin tam+hissəvi reqressiyası 256 xəstədən 169-da (66,0%) müəyyən edilmişdir. Bu göstərici İMRT sonra 73,3% (107 xəstə), 3D-CRT sonra- 53,6% (59 xəstə), KRT sonra 85,4%(88 xəstə) təşkil etmişdir (p<0,05). İMRT və KRT- İMRT nəticələrinin müqayisəli analizində sonuncularda tam+hissəvi remis-siyanın rast gəlmə tezliyində yüksəlmə aşkar edilmişdir (müvafiq olaraq, 65,4% və 80,3%; p< 0,05).

Müalicənin uzaq (3 il) nəticələrinin analizi zamanı aşağıdakılar müəyyən edilmişdir (cədvəl 3): bütün xəstələr üçün ümumi yaşama göstəricisi 8,7%, yaşama medianası isə 13 (8-16) ay təşkil etmişdir. Xəstələrin yaşı, cinsi bu nəticələrə təsir etməmişdir. Morfoloji yastı hüceyrəli xərçəng, prosesin IIIA mərhələsi, İMRT, GTV həcmi 100 sm<sup>3</sup> -dən az, KRT, ECOG statusu 0-2



Cədvəl №2. Yerli yayılmış inoperabel QKHAX III mərhələsi olan xəstələrdə müalicənin birbaşa nəticələri

Müalicənin birbaşa nəticələri	Cəmi (n=256)	İMRT (n=146)	3D-CRT (n=110)	KRT: cəmi (İMRT və 3D-CRT; n=103)
Tam repressiya	67-26,1%	42-28,7%	25-22,7%	38-36,8%
Hissəvi repressiya	102-39,8%	65-44,5%	37-33,6%	50-48,5%
Stabilizasiya	76-29,6%	33-22,6%	43-39,0%	13-12,6%
Progressivləşmə	11-4,3%	6-4,1%	5-4,5%	2-1,9%

olan xəstələrdə, müvafiq olaraq, adenokarsinoma, II-IB-IIIC mərhələ, 3D-CRT, GTV həcmi 100 sm<sup>3</sup> -dən azalmışdır ( $p \leq 0,05$ ). Qeyd etmək lazımdır ki, qida borusunda rast gələn 3-cü dərəcəli reaksiyalar daha çox sol

Cədvəl №3. Yerli yayılmış inoperabel QKHAX III mərhələsi olan xəstələrdə müalicənin uzaq nəticələri

Əsas göstəricilər	3-illik yaşama (%)	
	Ümumi	Tam remissiya təyin edilən xəstələrdə residiv, metastazsız
Bütün xəstələr	8,7	33,4
Xəstələrin yaşı (illər): <70/ ≥70	11,4 / 10,6	39,5/32,4
Cins: kişi/ qadın	10,1 / 9,7	32,8/33,1
Histopatologiya: yastıhüceyrəli xərçəng/adenokarsinoma	12,5 / 7,2	36,5/28,6
Xəstəliyin mərhələsi:		
IIIA	14,4	40,2
IIIB	6,8	24,8
IIIC	-	-
RT metodu: İMRT / 3D-CRT	11,7 / 8,5	37,4/29,2
Şüalanmada GTV həcmi (sm <sup>3</sup> ): <100 / ≥100	15,8 / 6,8	38,2/28,4
Kimyaterapiya olub/olmayıb	14,0 / 8,2	33,4/24,8
ECOG performance statusu: 0-2/3-4	16,3 / 10,6	36,5/30,2

Cədvəl №4. Yerli yayılmış inoperabel QKHAX III mərhələsi olan xəstələrdə şüa reaksiyaları

Şüa reaksiyaları	Ağ ciyər (%)			Qida borusu		
	İMRT (n=146)	3D-CRT (n=110)	KRT (n=103)	İMRT (n=146)	3D-CRT (n=110)	KRT (n=103)
<b>Tez (kəskin)</b>						
1	26,8%	35,6%	34,2%	31,6%	26,6%	35,0%
2	33,4%	42,5%	38,6%	33,8%	36,7%	39,0%
3	1,2%	5,6%	13,2%	5,6%	6,7%	11,4%
<b>Geç</b>						
1	27,3%	36,4%	32,6%	10,5%	33,4%	7,6%
2	21,1%	33,4%	27,0%	15,3%	26,7%	27,2%
3	8,3%	13,5%	17,8%	9,6%	18,8%	10,4%

çox, müstəqil RT, ECOG statusu 3-4 olan pasiyentlərlə müqayisədə daha yüksək nəticələr qeyd alınmışdır ( $p \leq 0,05$ ).

Müalicədən sonra tam remissiya təyin edilən xəstələr üçün bütün göstəricilər müstəqil RT ilə müqayisədə KRT zamanı daha yüksək olmuşdur- 3 il yaşama göstəricisi 33,4%, yaşama medianası 19 (11-37) ay təşkil etmişdir ( $p < 0,05$ ). Xəstəliyin IIIB mərhələsində yaşama göstəricilərində yüksəlmə tendensiyası ( $p > 0,05$ ), IIIC mərhələsində isə müsbət effekt qeyd edilməmişdir.

Aparılmış müalicənin əlavə arzuolunmaz reaksiyaları cədvəl 4-də ümumiləşdirilmişdir. Xəstələr arasında 4-cü dərəcəli toksiklik və letallıq müşahidə olunmamışdır. İMRT və 3D-CRT arasında radiasiya ilə əlaqəli ağ ciyər toksikliyində statistik əhəmiyyətli fərq qeyd edilməmişdir ( $p > 0,05$ ). Lakin, ezofagit və qida borusunun striktura tezliyi İMRT zamanı əhəmiyyətli dərəcədə

ağciyər xərçəngi olan xəstələrdə müşahidə edilmişdir.

**Müzakirə.** Beləliklə, aparılmış elmi tədqiqatın nəticələri göstərir ki, inoperabel QKHAX III mərhələsinin şüa müalicəsinin nəticələri 3D-CRT ilə müqayisədə İMRT metodunda daha yüksəkdir. İMRT kimyaterapiya ilə birlikdə aparıldıqda müalicənin birbaşa və uzaq nəticələrinin nəzərə çarpacaq dərəcədə yaxşılaşır. Eyni zamanda, İMRT metodu şüa enerjisini ətraf normal toxuma, orqanları maksimum qorumaqla şiş toxumasına çatdırmağa imkan verir. Nəticədə, müalicə fonunda və sonra müşahidə edilən reaksiya və fəsadların rast gəlmə tezliyi və ağırlıq dərəcəsi xeyli azalır.

ABŞ SEER-Medicare məlumatlarının retrospektiv analizində İMRT və 3D-CRT metodları arasında sağ-qalma nəticələrində əhəmiyyətli fərq təyin edilməmişdir (4, 8). Bununla belə, bir neçə onkoloji mərkəzlərin tədqiqatlarında QKHAX müalicəsində İMRT meto-

dunun 3D-CRT ilə müqayisədə ümumi sağqalmanın əhəmiyyətli dərəcədə yüksəltməsi aşkar edilmişdir. Liao Z.X. et al. QKHAX təyin edilən 496 xəstənin IMRT və 3D-CRT metodu ilə müalicəsinin retrospektiv təhlilində ümumi yaşamanın IMRT metodunda əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmasını aşkar etmişlər (15). McCloskey P.M. et al. apardıqları retrospektiv analizdə İMRT metodu ilə müalicə olunan xəstələrdə ümumi sağqalmada əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşmaya tendensiya qeyd etmişlər (17). Bu tədqiqatda 1 və 2 illik ümumi yaşama IMRT qrupunda 94,7% və 77,1%, 3D-CRT qrupunda isə, müvafiq olaraq, 76,7% və 52,5% olmuşdur ( $p > 0,05$ ). Bununla belə, bu iki qrup arasında xəstə xüsusiyyətlərindəki fərqləri qeyd etmək zəruridir. IMRT qrupundakı xəstələrdə 3D-CRT qrupuna nisbətən IIIB mərhələsi ilə xəstələrin sayının daha yüksək nisbəti (52,6% -ə qarşı 36,7%) və onlarda daha böyük GTV (müvafiq olaraq, mediana 112,5 sm<sup>3</sup> və 74,5 sm<sup>3</sup>) həcmi təyin edilmişdir.

Müəyyən qrup tədqiqatlarında müalicənin reaksiya və fəsadlarının analizində IMRT metodunda radiasiyanın aşağı dozasına məruz qalan normal ağ ciyər toxuması həcmnin və nəticədə radiasion pnevmonit riskinin yüksəlməsi müşahidə edilmişdir (7, 23). Ancaq digər araşdırmalarda IMRT metodu ilə müalicə olunan ağ ciyər xərcəngli xəstələrdə toksisi təsirin artmadığı göstərilmişdir (15, 18, 22). Konq M. et al tədqiqatında IMRT və 3D-CRT metodları arasında radiasiya ilə əlaqəli ağciyər toksiklikliyində heç bir fərq müəyyən edilməmişdir (14). Bu tədqiqatda İMRT qrupunda 3D-CRT ilə müqayisədə sol ağ ciyər xərcəngi ilə xəstələrin sayının daha çox olması (52,6%-ə qarşı 46,6%) və daha böyük həcmli GTV şüalanmasına baxmayaraq, əhəmiyyətli dərəcədə ezofagitlərin rast gəlmə tezliyinin azalması qeyd edilmişdir.

**Açar sözlər:** ağciyər xərcəngi, İMRT metodu, 3D-CRT metodu, şüa müalicəsi

## ƏDƏBİYYAT

- Aileen B. Chen., Ling Li., Angel Cronin., Deborah Schrag. Comparative effectiveness of intensity modulated versus 3D conformal radiation therapy among Medicare patients with stage III lung cancer. // J Thorac Oncol, 2014, v.9, p.1788-1795.
- Bradley JD., Paulus R., Komaki R., et al. Standard-dose versus highdose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. // Lancet Oncol, 2015, v.16, p.187-199.
- Cecilia Zappa, Shaker A. Mousa Transl. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. // Lung Cancer Res, 2016, v.5, p.288-300
- Chen AB., Li L., Cronin A., Schrag D. Comparative effectiveness of intensity-modulated versus 3D conformal radiation therapy among medicare patients with stage III lung cancer. // J Thorac Oncol, 2014, v.9, p.1788-1795
- Chun S.G., Hu C., Choy H. et al. Comparison of 3-D conformal and intensity modulated radiation therapy outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer in NRG oncology/ RTOG 0617. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, v.93 p.1-2.
- Chun S.G., Hu C., Choy H. et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. // J Clin Oncol, 2017, v.35, p.56-62
- Gopal R., Tucker SL., Komaki R., et al. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, v.56, p.106-113.
- Harris JP., Murphy JD., Hanlon AL., et al. A population-based comparative effectiveness study of radiation therapy techniques in stage III non-small cell lung cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, v.88, p.872-884.
- Hassan Lemjabbar-Alaoui., Omer Hassan., Yi-Wei Yang., et al. Lung cancer: biology and treatment options. // Biochim Biophys Acta, 2015 December, 1856p:
- Hu X, He W, Wen S, et al. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis. // PLoS One, 2016, v.11, e0151988.
- Hyuna Sung., Jacques Ferlay., Rebecca L. Siegel., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. // CA CANCER J CLIN, 2021, v.71, p.209-249.
- James D., Brierley (Editor), Mary K. Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor). / TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition, January, 2017
- Kathy S. Albain., R. Suzanne Swann., Valerie R. Rusch., et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: A phase III randomised controlled trial. // Lancet, 2009, v.374, p.379-386
- Kong M., Hong SE. Comparison of survival rates between 3D conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. // Onco Targets Ther, 2016 Nov 24, v.9, p.7227-7234, eCollection 2016.
- Liao ZX., Komaki RR., Thames HD Jr., et al. Influence of technological advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. // J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, v.76 p.775-781
- Marco Schwarz., Joris Van der Geer., Marcel Van Herk. et al. Impact of geometrical uncertainties on 3D CRT and IMRT dose distributions for lung cancer treatment. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, v.65 p.1260-1269
- McCloskey PM., Atallah S., Coate L., et al. Comparison of 3D conformal radiation therapy (3DCRT) and intensity modulated radiation therapy (IMRT) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, v.84, p.597-598.
- Noh JM., Kim JM., Ahn YC., et al. Effect of radiation therapy techniques on outcome in N3-positive IIIB non-small cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. // Cancer Res Treat, 2016, v.48, p.106-114
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, et al. Toxicity and Response Criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group. // Am J Clin Oncol 1982, v.5, p.649-655
- Sarah Baker., Max Dahele., Frank J. Lagerwaard., Suresh Senan. A critical review of recent developments in radiotherapy for non-small cell lung cancer. // Radiation Oncology, 2016, v.11, 115p
- Walter J. Curran Jr., Rebecca Paulus., Corey J. Langer., et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. // J Natl Cancer Inst, 2011, v.103, p.1452-1460.
- Yom SS., Liao Z., Liu HH., et al. Initial evaluation of treatment-related pneumonitis in advanced-stage non-small-cell lung cancer patient treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, v.68, p.94-102.
- Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, et al. Dose-volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. // Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, v.54, p.329-339.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С МЕДУЛЛОБЛАСТОМОЙ

Д.А.Алиев, Р.С.Исмаил-заде, Н.А.Мамедова, А.А.Насирли  
Национальный Центр Онкологии, г. Баку

### CURRENT STATES OF TREATMENT OF CHILDREN WITH MEDULLOBLASTOMA

*J.Aliyev, R.Ismail-zade, N.Mammadova, A.Nasirli*

The paper deals with the different treatment approaches in children with medulloblastoma (MB) as a short review of literature. MB is the most common malignant neoplasm of the brain in childhood, and accounts for up to 20% of all primary tumors of the central nervous system (CNS) in children. MB therapy remains a difficult task particularly in younger children. One of effective treatment approaches is protocol HIT 2000, HIT-MED 2014 (Germany). After the opening of the Children's Clinic of the National Center of Oncology (NCO) in 2012, it became possible for children with MB in the Republic of Azerbaijan to initiate modern treatment according to international protocols like HIT 2000.

We have studied the results of treatment of patients with MB treated in the NCO for the period 2012-2020. A total of 50 children have been received treatment according to the HIT 2000, HIT-MED 2014 protocols. We did not observe any serious complications of treatment. The overall 5-year survival rate (OS) of all children was 74%. In patients of the standard group, OS was 86%, but in high risk group of patients - 40%. Event free survival was 72%±8%, in patients with totally resected (R0) tumors and 28%±16% in cases with residual tumors (R1). The presence of metastases (in the CNS) dramatically worsens the prognosis, despite more intensive chemotherapy before radiotherapy. OS in the absence of MTS was 82%±8%, but with metastatic forms of diseases - 34%±15%. We achieved encouraging results implementing in MB treatment HIT 2000, HIT-MED 2014 protocols.

**Key words:** Medulloblastoma in children, programmed treatment and our results

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) – самые частые солидные новообразования у детей, составляющие около 20% от всех злокачественных опухолей детского возраста [1,2,3]. Медуллобластома (МБ) – одна из самых распространенных злокачественных опухолей ЦНС у детей, на долю которой приходится около 20% от всех интракраниальных опухолей детского возраста [2,4].

МБ регистрируются в любом возрасте, даже у взрослых до 40 лет (но не более 0,5-1%). Отмечается два пика заболеваемости, первый из которых приходится на возраст 3-4 года, второй – на возраст 5-9 лет (по данным других авторов 8-10 лет) [5,6]. Исторически факторами неблагоприятного прогноза, у данной категории больных, являлись возраст пациента младше 3-х лет, большой объем остаточной опухоли, после выполнения ее хирургического удаления и/или наличие метастазов (МТС) (стадия заболевания по Chang M1, M2, M3, M4) [7,8].

При определении группы риска у пациентов с МБ ключевое значение имеет гистологический вариант этой опухоли. Гистологически выделяют следующие варианты МБ: классическую, десмопластическую, анапластическую, крупноклеточную и с выраженной нодулярностью [9].

Клинически, для планирования лечения, все больные разделены на 2 группы риска: стандартный

и высокий, учитывая объем остаточной опухоли после хирургического лечения, распространенность заболевания (наличие метастазов), а также возраст пациента на момент диагностики. Дети старше 3-х лет с локализованной опухолью, имеющие остаточное образование после резекции <1,5 см<sup>2</sup>, характеризуются лучшими показателями выживаемости. В неблагоприятную прогностическую группу относят детей младшей возрастной группы с распространенной болезнью и невозможностью радикального удаления первичного очага. Ситуация, в плане тактики лечения, драматически изменилась с быстрым развитием молекулярно-генетических исследований МБ, которые позволили определить прогностические более благоприятные варианты опухоли [10].

Консенсусная конференция в Бостоне (США) в 2010 г. определила 4 молекулярно генетические подгруппы МБ (WNT, SHH, Группа 3 и Группа 4), каждая из которых имеет различные молекулярно-генетические профили, биологическое поведение, ответ на терапию и исходы, что в дальнейшем нашло свое отражение в новой классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. [11,12,13].

Клинические проявления МБ связаны, прежде всего, с обструкцией ликворопроводящих путей и повышением внутричерепного давления (ВЧД) и за-

всят от возраста ребенка, на момент презентации заболевания [14]. У младенцев ранними симптомами болезни могут быть макроцефалия, как следствие опережающих темпов прироста окружности головы, выбухание большого родничка, расхождение швов костей черепа, появление/усиление срыгиваний, рвота «фонтаном», сонливость, вынужденное положение головы, регресс приобретенных навыков, раздражительность [14]. В более старшем возрасте заболевание наиболее часто проявляется классическим симптомокомплексом утренней тошноты/рвоты, головной боли, сонливостью [14]. Нередко также наблюдаются сходящееся одностороннее или двустороннее косоглазие, отек диска зрительного нерва [14]. Шаткость походки, неуклюжесть, туловищная атаксия имеют место в 50-80% случаев развития МБ у детей [14]. Симптомы МБ развиваются быстро, в среднем в течение 1,5-3 месяцев. Методом выбора нейровизуализации при медуллобластомах является МРТ головного мозга без и с контрастным усилением, которое дает много информации об анатомии и распространении опухоли. МРТ позволяет значительно лучше оценить тонкие взаимоотношения опухоли с окружающими тканями, нежели КТ.

Современные протоколы лечения медуллобластом в основном включают хирургическое лечение, лучевую терапию (ЛТ) и полихимиотерапию (ПХТ). Хирургическая операция преследует 4 цели: 1) восстановление ликвороциркуляции, 2) взятие гистологического материала на исследование, 3) снижение давления опухоли на критические структуры, такие как ствол мозга, 4) максимально возможная резекция опухоли, с целью циторедукции [15, 16].

Терапия МБ включает в себя все опции противоопухолевого лечения и в большинстве случаев является комплексной. В настоящее время, с учетом куративности заболевания и достигнутых показателей выживаемости, а также накопленных знаний о молекулярно-генетических особенностях МБ, особый интерес представляют поиск новых терапевтических агентов и деэскалация химиолучевой терапии, с целью минимизации нежелательных эффектов лечения.

МБ – опухоль радиочувствительная, поэтому ЛТ является неотъемлемой опцией программ лечения. С момента внедрения в практику, ЛТ претерпела существенную модификацию, направленную, прежде всего, на снижение повреждающего действия ионизирующего излучения на здоровые ткани и органы, а также на минимизацию нежелательных эффектов данного метода (когнитивный дефицит, эндокринные нарушения, радиоиндуцированные опухоли, сенсорная тугоухость). Достичь этого удастся с помощью применения современного оборудования и новых методик планирования – IMRT (intensity-modulated radiotherapy), VMAT (volumetric-modulated

arc therapy), томотерапия (helical tomotherapy). Несомненно, актуальным остается вопрос о возможности снижения дозы, отсрочки в проведении или полного отказа от ЛТ, особенно в группе детей младше 3-4 лет в связи с крайне высокой чувствительностью развивающихся структур нервной системы к ионизирующему излучению [17,18]. Исторически, как уже сказано, дети младше 3-х лет с МБ относились к группе высокого риска [13].

Большинством терапевтических протоколов, в настоящее время, для детей старше 3-5 лет с МБ стандартного риска принята стандартная схема ЛТ – классическое фракционирование, краниоспинальное облучение (КСО) в суммарно очаговой дозе (СОД) 23,4 Гр и буст на заднюю черепную ямку (ЗЧЯ) до СОД 54-55,8 Гр [10,19]. Некоторыми современными протоколами предусмотрено снижение дозы КСО для МБ стандартного риска группы WNT – до 18 Гр в европейском PNET5 и до 15 Гр в североамериканском SJMB12 [20,21]. У детей высокой группы риска применяется высокие дозы КСО (36-40 Гр) [10,19]. С целью уменьшения нейротоксического/ототоксического эффектов и снижения риска развития радиоиндуцированных опухолей может быть использовано протонное облучение [22,23].

МБ является чувствительной к химиотерапии опухолью. Роль адьювантной химиотерапии в лечении медуллобластомы стандартного риска изучалась в 2-х ранних рандомизированных исследованиях SIOP 1 и CCG 942. В исследовании SIOP 1 [24] стандартное краниоспинальное облучение проводилось у 286 больных, которые затем были рандомизированы на 2 группы: параллельное введение винкристина и адьювантная терапия ломустинном и винкристином или без химиотерапии. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 53% и 10-летняя ОВ - 45% без разницы между двумя группами [24].

Несмотря на то, что использование химиотерапии стало стандартной практикой, только в исследовании PNET 3 [25] была доказана статистически значимая роль химиотерапии. 197 пациентов были рандомизированы на группы больных получавших и не получавших химиотерапию до облучения. 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 74% в группе с химиотерапией и 60% в группе получавших только лучевую терапию [25].

Роль пре- или постлучевой химиотерапии была проанализирована в немецком протоколе HIT91 [26]. В этом протоколе сравнивались 2 группы пациентов, получавших ломустин, цисплатин и винкристин до и после лучевой терапии. БРВ был достоверно выше в группе постлучевой химиотерапии (78% против 65% соответственно), к тому же у пациентов в группе долучевой химиотерапии наблюдалось значительно более высокая миелотоксичность и в связи с этим больше перерывов в лучевой терапии [26]. Анализ

отдаленных результатов лечения пациентов в этой группе показал значительно лучшую ОВ в группе с постлучевой химиотерапией [27].

Лечение МБ у детей младше трех-пяти лет – одна из сложных задач онкопедиатрии. Вынужденная отсрочка или полный отказ от ЛТ влияют на успех лечения [10,11,13]. Исторически прогноз у данной когорты пациентов был плохим. Кроме того, применение ЛТ увеличивало количество осложнений, вследствие чего многие исследователи стремились использовать ХТ и по возможности максимально отложить или полностью исключить применение радиотерапии. Введение ПХТ в схемы лечения МБ позволило повысить показатели 5-летней выживаемости до 70-75%, при этом непосредственная эффективность ХТ после нерадикальной резекции и в лечении рецидивных/метастатических ОГМ превысила 80% [28].

Разнообразные режимы ПХТ, изучавшиеся разными исследовательскими группами для маленьких пациентов с МБ, были направлены на то, чтобы отложить или вовсе избежать использование ЛТ. В большинстве режимов ПХТ в разных комбинациях чаще всего применялись винкристин, цисплатин, карбоплатин, этопозид, циклофосфамид [10, 29, 30]. Дополнительно некоторыми исследовательскими группами в терапевтические схемы был включен системный метотрексат, в сочетании с интравентрикулярным введением метотрексата или без такового [31, 32].

Так же впечатляющими являются результаты недавнего исследования GPOH MET-NIT 2000-AB4 trial (ClinicalTrials.gov/NCT00303810) для больных с метастатическими медуллобластомами в возрасте от 4 до 21 года с 5 -летней БРВ и ОВ 60% и 70% соответственно [26]. В данном исследовании использовался режим неоадьювантной химиотерапии с последующей краниоспинальной радиотерапией и поддерживающей химиотерапией. Проведенные кооперированные исследования по лечению МБ у детей, в большинстве случаев, включали пациентов от 3-х до 18-ти лет. Гораздо реже проводились работы, куда включались пациенты младше трех-пяти лет.

Вопрос использования высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов младшей возрастной группы, с первично выявленными опухолями ЦНС (в том числе МБ) привлекает внимание исследователей, так как данная опция позволяет отложить проведение, либо полностью исключить КСО. Кроме того, использование ВДХТ с ауто-ТГСК может быть перспективной опцией в лечении рецидивов МБ, когда ЛТ и стандартная ХТ не являются методом выбора в связи с их неэффективностью.

Много надежд возлагается на приближающуюся

эру таргетной терапии злокачественных опухолей. В настоящее время идут исследования таких терапевтических агентов, как Висмодегиб (SHH путь активации), Бевацизумаб (VEGF), типифарниб (RAS), дабрафениб (BRAF) [33,34].

После открытия отделения детской онкологии (2012 г) при Национальном Центре Онкологии (НЦО) в Азербайджанской Республике, начато программное лечение детей с МБ. В качестве терапевтического подхода нами был выбран протокол GPOH MET-NIT 2000, NIT - MET 2014 (Германия). Мы полагаем результатами лечения 50 детей с МБ от 3 до 16 лет.

Все пациенты были разделены на 2 группы. К пациентам со стандартной группой риска относятся пациенты в возрасте от 3 лет на момент постановки диагноза с тотальным или субтотальным удалением (размер остаточной опухоли до 1,5см<sup>2</sup>), без макроскопических признаков метастазирования, с неанπλαстическими и некрупноклеточными МБ по гистологическому исследованию. Все другие пациенты отнеслись к группе высокого риска. Лечение детей с МБ стандартной группы риска включало: хирургическое удаление новообразования, лучевую и химиотерапию, а дети высокой группы риска после хирургического этапа химиотерапия с последующей ЛТ.

Нами пролечено 33 пациента стандартной и 17 высокой группы риска с МБ. Пациентам стандартной группы риска после полной резекции (или остаточной опухоли до 1,5см<sup>2</sup>) опухоли проводилась краниоспинальная ЛТ (25-30 Гр для всей ЦНС и дополнительно на ЗЧЯ 25-30 Гр) на линейном ускорителе. Параллельно с ЛТ, согласно протоколу, применялся винкристин дозой 1,5/м<sup>2</sup> один раз в неделю, (всего 8 недель), с последующими (спустя 6 недель после завершения ЛТ) 8 курсами поддерживающей химиотерапии и перерывами 42 дня, препаратами - цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> (1 день), ломустин 75 мг/м<sup>2</sup> (1 день), винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1,8,15 день).

Детям высокой группы риска, после резекции опухоли, проводилось 8 блоков химиотерапии препаратами карбоплатин 200 мг/м<sup>2</sup> (1,2,3 день), этопозид 150 мг/м<sup>2</sup> (1,2,3 день), винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1 день), циклофосфан 800 мг/м<sup>2</sup> (1,2,3 день), высокодозный метотрексат 1гр/м<sup>2</sup> с лейковорином и с последующей краниоспинальной ЛТ (в установленном порядке 25-30 Гр для всей ЦНС и дополнительно для ЗЧЯ 25-30 Гр) и 4 курсами поддерживающей химиотерапии по схеме (препаратами цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> (1 день), ломустин 75 мг/м<sup>2</sup> (1 день), винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup> (1,8,15 день). Длительность лечения обычно составил 12 месяцев. Максимальная длительность наблюдения за пациентами составила 8 лет.

Показатели выживаемости пациентов оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемо-

сти в группах определяли с помощью логрангового текста. Оценивали пятилетнюю ОВ и бессобытийная выживаемость (ОБВ) от момента начала лечения, до момента прекращения ремиссии, независимо от приведшей к нему причины.

Результаты проведенного нами наблюдения показали, что за период 2012-2020 гг. из 50 пролеченных детей с МБ 38 живы без признаков болезни. ОВ И БСВ всех детей (n=50) составила 74 % ± 7% и 63% ± 8%, соответственно (Рис. 1). За время наблюдения (8 лет) из 33 получивших лечение пациентов с МБ стандартной группы риска рецидивы наблюдались у 3 детей. Таким образом, из 33 пролеченных 30 живы без признаков болезни. ОБВ стандартной группы риска составила 85%±9% [35].

Среди пациентов высокой группы риска из 17 пролеченных рецидивы наблюдались у 8 детей (у 5 рецидив наблюдался на фоне проводимого лечения), 9 детей умерло. Таким образом, из 17 детей 8 живы без признаков болезни. Пятилетняя БСВ пациентов с МБ высокой группы риска составила 40.0% ±13% [35].

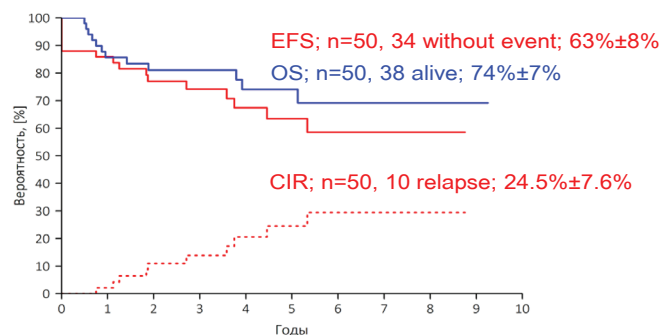
Заслуживает внимания БСВ и кумулятивная частота рецидивов в зависимости от радикальности удаления опухоли. При тотальном удалении опухоли БСВ составила 72%±8%, тогда как при неполном удалении МБ этот показатель составила лишь 28%±16% (Рис. 2). Эти цифры наглядно демонстрируют о роли тотального удаления опухоли, в плане прогноза заболевания.

Наличие метастазов (в ЦНС) резко ухудшает прогноз, несмотря на более интенсивное лечение. ОВ при отсутствии МТС, составила 82%±8%, а при наличии МТС, соответственно 34%±15% (Рис. 3).

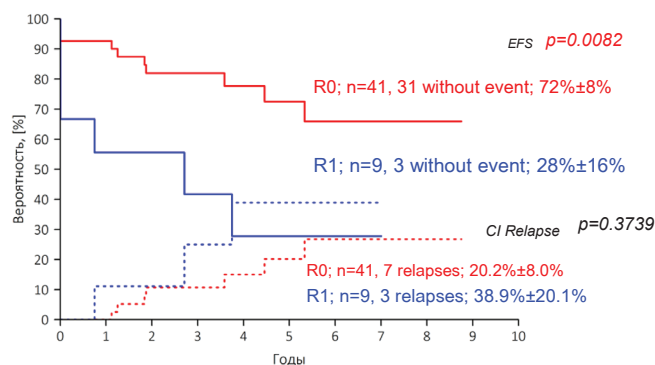
**Заключение:** Таким образом, впервые в республике достигнуты довольно хорошие результаты лечения этой категории больных (74%±7% общей выживаемости). Наши результаты убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности выбранного терапевтического подхода (протоколы НИТ 2000, НИТ 2014) и заслуживают его дальнейшего широкого применения, новой версии протокола НИТ-MED 2018, в наших условиях.

Для дальнейшего улучшения результатов лечения (путем четкой стратификации пациентов по группам риска) необходимо внедрение молекулярно-генетических исследований (WNT, SHH, Группа 3 и Группа 4). Это позволило бы нам провести риск-адаптированную терапию с учетом биологических характеристик опухоли.

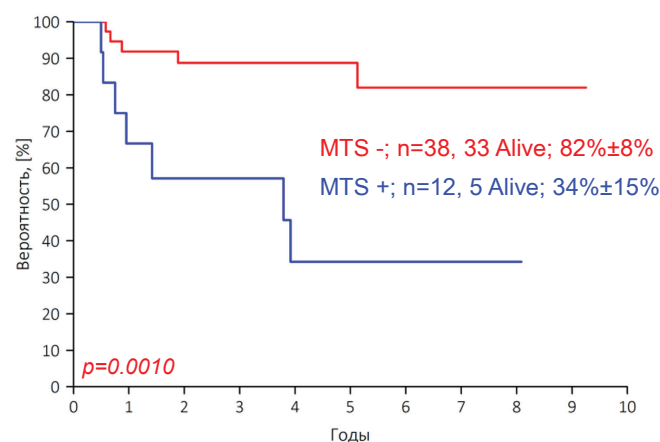
**Ключевые слова:** медуллобластома у детей, программное лечение и наши результаты.



**Рисунок 1.** Общая (OS) и бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей (n=50).



**Рисунок 2.** Бессобытийная выживаемость и кумулятивная частота рецидивов, в зависимости от радикальности удаления опухоли: R0- тотальное удаление, R1- с остаточной опухолью



**Рисунок 3.** Общая выживаемость в зависимости от наличия первичных МТС

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. A.D. Furtado, A. Panigrahy, C.R. Fitz. CNS and spinal tumors // Handb. Clin. Neurol., 2016, v.136, p.1139-1158.
2. R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal. Cancer statistics 2012 // CA Cancer. J. Clin., 2012, v.62, p.10-29.
3. C.H. Pui, A.J. Gajjar, J.R. Kane et al. Challenging issues in pediatric oncology // Nat. Rev. Clin. Oncol., 2011, v.8, p.540-549.
4. Dhall, G. Medulloblastoma. // J. Child. Neurol., 2009, v.24, p.1418-1430.
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой 149 – М.: МНИОИ им.

- П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России., 2017, 250с.
6. T.A.Dolecek, J.M. Propp, N.E. Stroup, C. Kruchko. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009 // *Neuro Oncol.*, 2012, v.14, p.1-49.
  7. S.C. Clifford, B. Lannering, E.C. Schwalbe et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial // *Oncotarget.*, 2015, v.6, p.38827-38839.
  8. D. Coluccia, C. Figueredo, S. Isik et al. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2016 v.16, p.43-54.
  9. M. Massimino, F.R. Buttarelli, P. Collini. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators // *Pediatr Blood Cancer.*, 2013, N.60, p.210-216.
  10. K. von Hoff, S. Rutkowski. Medulloblastoma // *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2012, v.14, p.416-426.
  11. M. Kool, A. Korshunov, M. Remke et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3 and Group 4 medulloblastomas // *Acta Neuropathol.*, 2012, v.123, p.473-484.
  12. D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.*, 2016, v.131, p.803-820.
  13. A. Gajjar, D.C. Bowers, M.A. Karajannis, et al. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape // *J. Clin. Oncol.*, 2015, v.33, p. 2986-2998.
  14. M. Chintagumpala, A. Gajjar. Brain tumors. // *Pediatr. Clin. North Am.*, 2015, v.62 p.167-178.
  15. M. Massimino, G. Gatta, S. Rutkowski. Childhood medulloblastoma. Critical Reviews in Oncology // *Hematology*, 2011, N.79, p.65-83.
  16. J. C. Tonn, S. A. Grossman, J.T. Rutka. // *Neuro-Oncology of CNS Tumors.*, 2006, p.461-470.
  17. S.L. Breen, P. Kehagioglou, C. Usher, P.N. Plowman. A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment // *Br. J. Radiol.* 2004, v.77 p.768-774.
  18. T.E. Merchant, L.E. Kun, M.J. Krasin et al. Multi - institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and doseintensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, v.70, p.782-787.
  19. A. Gajjar, M. Chintagumpala, D. Ashley et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): longterm results from a prospective, multicentre trial // *Lancet Oncol.*, 2006, v.7, p. 813-820.
  20. D. Coluccia, C. Figueredo, S. Isik et al. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2016, v.16, p.43-54.
  21. V. Ramaswamy, M. Remke, E. Bouffet et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus // *Acta Neuropathol.* 2016, v.131, p.821-831.
  22. B. Rombi, S. Vennarini, L. Vinante et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results // *Ital. J. Pediatr.* 2014, v.40, doi: 10.1186/s13052-014- 0074-6.
  23. T.I. Yock, B.Y. Yeap, D.H. Ebb et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study // *Lancet Oncol.*, 2016, v.17 p.287-298.
  24. P. M. LoRusso, C. M. Rudin, M. J. Borad et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multicentre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I) // *Eur. J. Cancer.*, 1990, N.26, p.464-469.
  25. R. E. Taylor, C. C. Bailey, K. Robinson, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology. United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study 196 // *J. Clin. Oncol.*, 2003, N.21, p.1581-1591.
  26. J. Kuhl, B. Timmermann, V. Budach et al. Postoperative neo-adjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, N.46, p.269-279.
  27. K. von Hoff, B. Hinkes, N. U. Gerber et al. Longterm outcome and clinical prognostic factors in children with MB treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91 // *Eur. J. Cancer.* 2009, N.45, p.1209-1217.
  28. Gajjar A. Recent advances in therapy for medulloblastoma. U.S.A., ASCO. // *J. Clin. Oncol.*, 1999, p.579-586.
  29. D. Coluccia, C. Figueredo, S. Isik et al. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016, v.16, p.43-54.
  30. A. Gajjar, J. Kuhl, S. Epelman et al. Chemotherapy of medulloblastoma // *Childs Nerv. Syst.* 1999, v.15, p.554-562.
  31. R.G. Grundy, S.H. Wilne, K.J. Robinson et al. Primary post-operative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial // *Eur. J. Cancer.*, 2010, v.46, p.120-133.
  32. J.R. Geyer, R. Sposto, M. Jennings et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group // *J. Clin. Oncol.*, 2005, v.23 p.7621-7631.
  33. M. Fouladi, K. J. Helton, E. Holmes et al. A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma, primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a children's oncology group study // *Cancer.*, 2007, N.110, p.2535-2541.
  34. P. M. LoRusso, C. M. Rudin, M. J. Borad et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors // *Clinical Cancer Res.*, 2011, N.17, p.2502-2511.
  35. Мамедова Н.А., Исмаил-заде Р.С., Алескерова Г.А., и др. Результаты лечения детей с медуллобластомой // *Азербайджанский онкологический журнал.*, 2021, №1, с.38-42

## DIAGNOSTIC ACCURACY OF FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY VERSUS POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGY FOR DIAGNOSING THYROID MALIGNANCY

*A.Aliyev, I.Aliyeva, F.Giammarile, N.Talibova, G.Aliyeva, F.Novruzov,  
Azerbaijan National Centre of Oncology, Baku,  
Azerbaijan Medical University, Baku,  
International Atomic Energy Agency, Vienna  
Service de Médecine Nucléaire Lumen, Centre Léon Bérard, Lyon.*

### QALXANABƏNZƏR VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN DİAQNOSTİKASINDA İNCƏ İYNƏ ASPİRASIYASI BİOPSIYASI İLƏ ƏMƏLİYAT SONRASI HİSTOPATOLOGIYA MÜAYİNƏLƏRİNİN QARŞILIQLI MÜQAYİSƏSİ

*Ə.C.Əliyev, İ.C.Əliyeva, F.P.Giammarile, N.M.Talibova, G.Z.Əliyeva, F.Ə.Novruzov  
Milli Onkologiya Mərkəzi Bakı ş.  
Azərbaycan Tibb Universiteti. Bakı ş.  
Beynəlxalq Atom Enerjisi Agentliyi. Vyana ş.,  
Lumen Nüvə Tibb Departamenti, Leon Berard Mərkəzi, Leon ş.*

Ultrasəs müayinə ilə aparılan incə iynə aspirasiya biopsiyası (İİAB) hazırda tiroid düyünləri olan xəstələrin ilkin müayinəsi üçün geniş istifadə olunur ki, bu da gərəksiz əməliyyatların qarşısının alınmasına imkan verir. Müvafiq tədqiqatın məqsədi Azərbaycanda aparılan qalxanabənzər vəzin İİAB-nin əməliyyatdan sonrakı histopatoloji müayinə ilə müqayisədə diaqnostik dəqiqliyini retrospektiv təhlil etməkdir.

**Metodlar:** Azərbaycan Milli Onkologiya Mərkəzində qalxanabənzər vəzi əməliyyatı aparılmış 738 xəstənin İİAB nəticələri qiymətləndirildi. Əməliyyatdan əvvəl olunmuş ultrasəs müayinə ilə aparılan İİAB nəticələri (Betesda təsnifatının altı diaqnostik kateqoriyası əsasında) müvafiq bölgələr üçün əməliyyatdan sonrakı histopatoloji nəticələrlə (yaxşı və ya bədxassəli) müqayisə edilərək diaqnostik dəqiqlik meyarları hesablanmışdır.

**Nəticələr:** Həm DC V, həm də DC VI kateqoriyasını (n=387) "sitoloji-müsbət" və DC II kateqoriyasını (n=72) "sitoloji-mənfi" olaraq nəzərə alsaq, 14 yanlış-müsbət və 10 yanlış-mənfi nəticə aşkar edildi. Həssaslıq, spesifiklik, müsbət proqnozlaşdırıcı dəyər (PPV), mənfi proqnozlaşdırıcı dəyər (NPV) və diaqnostik dəqiqlik müvafiq olaraq 97,4%, 86,1%, 96,4%, 81,6% və 94,8% təşkil etdi. Əksinə, yalnız DC VI kateqoriyasını "sitoloji-müsbət" hesab etdikdə isə İİA-nın həssaslığı, spesifikliyi, PPV, NPV və diaqnostik dəqiqliyi müvafiq olaraq 93.2%, 100.0%, 100%, 81.6%, 97.1% təşkil etmişdir.

**Yekun:** Bizim nəticələrə əsasən İİAB yüksək diaqnostik dəqiqlik nümayiş etdirərək tiroid düyünlərin əməliyyatdan əvvəl qiymətləndirilməsində etibarlı diaqnostik vasitə kimi rolunu təsdiqlədi. Ona görə də, qalxanabənzər vəzində hər hansı ultrasəs şübhəsi olan düyünlərin müalicə stratifikasiyasının əməliyyatdan əvvəl İİAB vasitəsilə aparılması tövsiyə olunur.

**Açar sözlər:** İİAB, qalxanabənzər vəzi düyünləri, Betesda təsnifatı, tiroid ultrasəs müayinəsi

**Background:** Thyroid nodules are common in the general population with the global incidence ranging between 40,000 to 71,000 per 100,000 persons [1,2]. The majority of thyroid nodules are benign and the risk for malignancy in asymptomatic nodules is 0.45% to 13% [1-3]. Fine-needle aspiration (FNA) cytology (FNAC) is a reliable and cost-effective method for thyroid nodule evaluation [4]. FNA biopsy (FNAB) defines cases when surgery is required to be performed and decreases the overall incidence of thyroidectomy performed in benign cases. Studies have suggested a high sensitivity and specificity for the thyroid malignancies prediction, ranging between 65-98% and 72-100% respectively [5]. Unfortunately, FNAB may have some false-negative and

false-positive outcomes. Factors implicated for this rate may include specimen adequacy, sampling technique, the skill of the physician who performed an aspiration, and experience of pathologist [6].

The purpose of this study was to evaluate the measures of diagnostic accuracy of FNAB performed at the National Center of Oncology in Azerbaijan by comparing it to postoperative histological diagnoses and define possible causes of errors leading to false-negative and false-positive results in order to better identify the factors that may affect the accuracy.

**Methods:** The study covered the retrospective analysis of results obtained from January 2016 to December 2019. Data from 959 patients who had thyroid surgery



in the National Center of Oncology were reviewed from electronic medical records. We considered only patients with surgical indication of suspected thyroid malignancy who underwent FNAB in the same institution.

All performed FNABs were ultrasound-guided and the samples were smeared, stained with hematoxylin-

as suspicious for malignancy (DC V), 273 cases (37.0 %) as malignant samples (DC VI). Final histopathological diagnosis concluded in 273 cases (37%) for benign and non-neoplastic lesions and in 465 cases (63%) for malignant neoplasms. Detailed pathology characteristics are shown in Table 1.

**Table 1.** Pathological characteristics of the cases

FNAB		Histopathological diagnosis						
Diagnostic category	Cases	Non-neoplastic	Neoplastic					
			Benign	Malign				
				Total	PTC	MTC	FTC	ATC
Unsatisfactory (DC I)	88	6	66	16	15	1	0	0
Benign (DC II)	72	6	56	10	10	0	0	0
Atypia (DC III)	63	3	33	27	24	0	3	0
Follicular lesion of undetermined significance (DC IV)	128	2	87	39	33	1	5	0
Suspicious for malignancy (DC V)	114	0	14	100	95	2	2	1
Malignancy (DC VI)	273	0	0	273	253	14	5	1

PTC - papillary thyroid carcinoma; MTC - medullary thyroid carcinoma; FTC - follicular thyroid carcinoma; ATC - anaplastic thyroid carcinoma.

eosin, and submitted for cytological interpretation.

All FNABs were classified in accordance with the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology, including six diagnostic categories (DCs): non-diagnostic or unsatisfactory (DC I); benign (DC II); atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (DC III); suspicious for follicular neoplasm or follicular neoplasm (DC IV); suspicious for malignancy (DC V) and malignant (DC VI). Adequacy was determined based on the standard of Bethesda criteria [7].

Preoperative ultrasound guided FNAB results were compared with postoperative histopathological results (benign or malignant) for correspondent areas to obtain the measures of diagnostic accuracy for FNAB.

The level of thyroglobulin was measured in all discordant cases before surgery and the results were analysed. Data were statistically analysed using IBM SPSS Statistics, in order to evaluate sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and diagnostic accuracy of the study.

**Results:** From the initial 959 cases who underwent FNAB at the National Center of Oncology, a total of 738 patients met the inclusion criteria, namely surgical indication of suspected thyroid malignancy. The patient age ranged between 6 to 81 (mean 45.3) and the sex ratio was 637 female (86.3 %) to 101 male (13.7%) patients.

According to the thyroid FNAB results, 88 cases (11.9%) were interpreted as unsatisfactory (DC I), 72 cases (9.8 %) as benign (DC II), 63 cases (8.5%) as atypia (DC III), 128 cases (17.4%) as follicular lesions of undetermined significance (DC IV), 114 cases (15.4%)

For a first analysis, the cases which were considered by FNAB as malignant (DC VI) or suspicious for malignancy (DC V) were defined as 'cytologic positive'. From a total of 387 lesions, post-surgical histology revealed indeed 14 benign lesions, judged as false-positive. Similarly, from the 72 cases considered by FNAB as benign and defined as 'cytologic-negative', after surgery 10 lesions were judged as false-negative. In this case, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and diagnostic accuracy were 97.4%, 86.1%, 96.4%, 81.6% and 94.8%, respectively.

A histopathologic review of the false-negative cases revealed that 7 cases (70%) were papillary thyroid microcarcinoma (PTMC). In 3 false-negative cases (30%) malignancy was diagnosed in multinodular goiter. In 7 cases, tumours with the size of 1 cm or smaller were classified as T1a, 1 case as T1b, 2 cases were T3 according to the TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition [8]. Only in 2 of 10 cases, tumour cells were detected also in lymph nodes and they were classified as N1a. Postoperative histological examination revealed all tumours to be papillary cancer.

All false-positive cases were considered by FNAB as malignancy suspicious. Postoperative histopathological diagnoses of these cases revealed Hurthle cell adenoma in 3 cases, multinodular goitre in 3 cases, microfollicular adenoma in 4 cases, adenomatous hyperplasia in 2 cases and macrofollicular adenoma in 2 cases. 9 of 14 false-positive cases were thyroiditis; while 4 cases were pure thyroiditis, 3 cases of Hashimoto thyroiditis, 2 cases of chronic lymphocytic thyroiditis and 1 case of granulomatous thyroiditis. Therefore, when defining

only the malign category (DC VI) as “cytologic-positive”, the sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy of FNAB were 93.2%, 100.0%, 100%, 81.6%, 97.1%, respectively.

The level of thyroglobulin was increased in 3 (30%) patients while it was normal in 7 (70%) patients in false-negative cases. In false-positive cases, on the other hand, thyroglobulin was increased in 4 (28.6%) patients and was normal in 10 (71.4%).

**Discussion:** Thyroid nodules can be caused by different benign and malign disorders. Initial assessment of the patients with a thyroid nodule includes a detailed history and physical examination. Thyroid ultrasound is performed to confirm the presence of nodules, to evaluate additional nodes and cervical lymph nodes and to assess for sonographic features. The next step is a fine needle aspiration biopsy, which is considered a gold standard for thyroid nodule evaluation. FNAB is an economical, minimally invasive and accurate method. It may be performed by palpation or with ultrasound guidance. Needle biopsy of simple cysts is not recommendable. In this study, all FNABs were ultrasound guided. FNAB is recommended for the thyroid nodules larger than 1 cm; it is not usually performed on nodules smaller than that. The interpretation of the FNAB smears may be influenced by different factors such as technique and specimen preparation, the skill of the operator and the cytopathologist's expertise [6]. Our multidisciplinary team consists of two surgeons, one pathologist specialized in thyroid disorders, one nuclear medicine specialist, two endocrinologists and one radiologist.

According to the Bethesda Classification, category V (malignant suspicious) has 45-60% risk of malignancy while category VI (malignant) has 94-96% [5]. Both categories need surgical excision according to the American Thyroid Association guidelines. For that reason, in our study we considered only categories V and VI as ‘cytologic positive’. When both these categories were considered as positive findings the sensitivity, specificity, PPV, NPV and diagnostic accuracy were 97.4%, 86.1%, 96.4%, 81.6% and 94.8%, respectively. Interestingly, all the false positive cases were malignancy suspicious (DC V) according to the FNAC results. Thus, our results clearly indicate that the category suspicious for malignancy (DC V) cannot be considered highly reliable for malignancy diagnosis. If this category is not included and only the malignant category (DC VI) was considered ‘cytologic-positive’, sensitivity, specificity, PPV, NPV, and diagnostic accuracy of FNAC were 93.2%, 100.0%, 100%, 81.6%, 97.1% respectively.

The ultrasound results of all of the cases which were suspicious for malignancy (DC V) by FNAC were clinically reevaluated. All high-risk nodules with characteristic ultrasonographic features (low echodensity, microcalcifications, irregular borders, and intense vascularization) were reexamined by the pathologist.

Our findings closely correspond to the results of a systematic review recently published by Zhu et al, reporting 93.5% (our 94.8%) and 97.5% (our 97.1%) diagnostic accuracy in DC V + DC VI and DC VI only groups, respectively [9].

The low false-negative rate of FNAC makes it a reliable test for guiding the operative decision-making process. According to most studies, false-negative rates (FNR) of FNAC is less than 5% [10]. Our negative thyroid FNAC results were reliable, as the FNR was 2.6%. The analyses of the tumour size of the patients with false-negative results revealed papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) in 7 patients. This result was close to the previous studies which suggest that some pathologists consider nodules smaller than 1 cm as false-negative [11]. According to previous reports, false-negative rates range between 17 to 19.3% for thyroid nodules of 3 to 4 cm [12,13]. In our study, only 2 cases with false-negative results were larger than 2 cm (2 cases were T3 according to the TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition).

The study showed that hyperplastic and adenomatous nodules were the most important factors in the false-positive diagnosis, as they can be misdiagnosed as suspicious for papillary thyroid carcinoma. It means that benign thyroid nodules with papillary hyperplasia can be a challenge not only in cytology diagnosis, but also in surgical pathology by mimicking classical papillary thyroid carcinoma. The second factor for misdiagnosis was Hurthle cell adenoma. Previous study suggests that papillary thyroid carcinoma cases with Hurthle cell-like cells may cause the diagnostic errors. Nuclear budding and granular chromatin of Hurthle cells are important for the prediction of the outcome of neoplasm and malignancy [14].

Considering its high diagnostic accuracy which correlates with previous reports, we recommend that treatment stratification of ultrasonographically suspect nodules should be performed by FNAB before any surgery in the thyroid gland [15].

**Conclusions:** The sensitivity, specificity, NPV, PPV and accuracy of thyroid FNAB in our institution were comparable as those of other institutions. The reason for false-positive diagnoses in our study was related to thyroiditis cases which include pure thyroiditis, Hashimoto thyroiditis, chronic lymphocytic thyroiditis and granulomatous thyroiditis. Awareness of pathologists regarding these pitfalls can minimize false negative and positive diagnoses. FNAB is considered a screening procedure, thus particular attention should be given to minimizing false-negative diagnoses.

**Keywords:** FNAB, thyroid nodules, Bethesda classification, thyroid ultrasound

## BIBLIOGRAPHY

1. Davies L, Welch HG (2014). "Current thyroid cancer trends in the United States". *JAMA //Otolaryngol Head Neck Surg.* v.140, p.317–22.
2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L (2016). "Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis". *//N. Engl. J. Med.* V.375, p.614–7.
3. Alexander EK, Marqusee E, Orcutt J, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *//Thyroid.* 2004, v.14, p.953-58.
4. Regina Castro M, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *// Endocr Pract.* 2003, v.9, p.128-36.
5. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *//Ann Intern Med.* 1993, v.118, p.282–9.
6. Agcaoglu O, Aksakal N, Ozcinar B, Sarici IS, Ercan G, Kucukyilmaz M, et al. Factors that affect the false-negative outcomes of fine-needle aspiration biopsy in thyroid nodules. *// Int J Endocrinol.* 2013,126084.
7. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *//Thyroid.* 2017, v.27, p.1341–6.
8. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* John Wiley & Sons; 2017.
9. Zhu Y, Song Y, Xu G, Fan Z, Ren W. Causes of misdiagnoses by thyroid fine-needle aspiration cytology (FNAC): our experience and a systematic review. *// Diagn Pathol.* 2020, v.5, p.1.
10. Bakhos R, Selvaggi SM, Dejong S, Gordon DL, Pitale SU, Herrmann M, et al. Fine-needle aspiration of the thyroid: rate and causes of cytohistopathologic discordance. *//Diagn Cytopathol* 2015, v.23,p.233–7.
11. Mehanna R, Murphy M, McCarthy J, O’Leary G, Tuthill A, Murphy MS, et al. False negatives in thyroid cytology: impact of large nodule size and follicular variant of papillary carcinoma. *//Laryngoscope.* 2013, v.123, p.1305–9.
12. Meko JB, Norton JA. Large cystic/solid thyroid nodules: a potential false-negative fine-needle aspiration. *// Surgery.* 1995, v.118,p.996–1003.
13. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, O’Hori NP, Carty SE, Yim JH. The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *//Surgery.* 2007, p.142,v.837–44.
14. Yazgan A, Balci S, Dincer N, Ersoy PE, Tuzun D, Ersoy R, Irkkan C, Cakir B, Guler G.. Thyroid FNAC containing hürthle cells and hürthle-like cells: A study of 128 cases [Internet]. *//J Cytol.* 2016,v.33,p.214-9.
15. Feldkamp J, Führer D, Luster M, Musholt TJ, Spitzweg C, Schott M. Fine Needle Aspiration in the Investigation of Thyroid Nodules. *//Dtsch Arztebl Int.* 2016, v.113, p.353-9.

# QARIN BOŞLUĞU ÜZVLƏRİNİN XƏRÇƏNGİ ZAMANI BAŞ VERMİŞ MÜRƏKKƏB FƏSADLARIN AŞKAR EDİLMƏSİ VƏ ONLARIN CƏRRAHİ YOL İLƏ KORREKSİYASININ MÜALİCƏSİ

Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əsgərov, F.Ə.Zeynalov, V.Y.Abdullayev, Q.N.Kərim-zadə, S. Seyranqızı

Milli Onkologiya Mərkəzi,  
Ə.Əliyev ad. ADHTİ, Bakı ş.

## COMPLEX COMPLICATIONS ARISING FROM CANCER OF THE ABDOMINAL ORGANS AND THEIR TREATMENT BY SURGICAL CORRECTION

A.Kerimov, N.Askerov, F.Zeynalov, V.Abdullayev, G.Kerim-zade, S.Seyrankizi

The analysis of literary source showed that the practice of dividing malignant neoplasms into groups by stages is based on the fact that the survival rate of patients was higher. However, this is possible only in cases where the formation of one or another organ would be local and the tumor did not spread beyond the affected organ. The presented article is devoted to the analysis of 266 (11.2%) - T3 out of a total number of 2363 patients in whom a number of local complications of nearby organs were detected during the operation, so in case of gastric cancer, serious complications with damage to neighboring out of 975 patients, it was found in 129 (13.3%) with colon cancer out of 778, damage or spread to neighboring organs was found in 76 (12,6%) patients. Of 38 patients with cancer of caecum and appendix, local spread was found in 25 (6.7%), with liver tumors of 258 patients, a serious complication, that is, spread to local organs, was found in 7 (2.7%), pancreatic cancer - duodenal zone IE 177 in 24 (13.7%) found a serious intimate battle between a number of local organs, and in patients with retroperitoneal non-organ tumors in 143 in 5 (3.8%), damage to several organs, we managed to resect several organs along with the main tumor and corrected adjacent organs. Of 266 (11.2%) patients who underwent various simultaneous surgical correction in patients with T3, death occurred in 17 (6.4%) patients from multiple organ failure.

**Keywords:** cancer, T3, intimate union, local spread, resection, surgical correction.

2008-ci ildə MDB ölkələrinin onkoloq və radio- loqlarının Daşkənddə keçirilmiş V qurultayında yekun qərarına görə qarın boşluğu və kiçik çanaq üzvlərinin şişləri zamanı, başqa və yaxın orqanlara metastaz təyini cərrahi əməliyyata əks göstəriş yox, mümkün qədər patofizioloji imkanları nəzərə alaraq cərrahi əməliyyatı geniş həcmdə həll etməyi nəzərdə tutulmalıdır [2,7,13].

Ədəbiyyatlara əsaslanaraq, son on ildə onkologiya sahəsində böyük uğurlar əldə edilmişdir. Yəni, şişlərin erkən aşkar edilməsi və vaxtında lazımı tədbirlərin görülməsi yaxşılaşmışdır. Bunlara baxmayaraq, yenə də naməlum səbəblərdən bu xəstələr onkoloqların qəbuluna axırıncı məqamda müraciət edir. Bu isə nəticə olaraq, xəstənin cərrahi əməliyyatının adekvat, düzgün həcmdə həll olunmamasına və operativ müalicənin gedişatına, yəni bir çox üzvlərin cərrahi yol ilə zədələnməsinə və onların çətin korreksiyasına gətirib çıxarır [1,4,6,9,11].

Hal-hazırkı dövrə qədər məlumdur ki, yüksək səviyyədə ixtisaslaşmış tibb müəssisələrinin mövcud olması və onkoloji xəstələrin terapevt, cərrah, ginekoloq, otorinolaringoloqun qəbulunda olmasına baxmayaraq, diaqnostikada səhvlərə yol verilərək bu xəstələrin təxminən 45-65% əsas xəstəliyin, yəni xərçəngin yerli yayılmış hallarında onkoloji xəstəxanalara qəbul olunurlar [3,5,8,10,12].

**Tədqiqatın məqsədi** - Qarın boşluğu üzvlərinin (mədə, yoğun bağırsağ, kor bağırsağ, qaraciyər, pancreaticoduodenal zona, öd kisəsi) yerli yayılmış xərçəngi (penetrasiya, perforasiya, bir neçə üzvün şişə cəlb olunması) vəziyyətində olan xəstələrdə kombinə (simultant cərrahi əməliyyatlar istisna olmaq şərti ilə) onların korreksiyası, müalicə taktikası seçimi.

**Tədqiqatın materialı və metodları.** Tədqiqata Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzi və Ə.Əliyev adına ADHTİ onkologiya kafedrasının abdominal şöbəsində 2010-2020-ci illərdə müayinə və müalicə olunan 2758 xəstə daxil edilmişdir. Xəstələrin yaşı 30-80 arasında olmuşdur. Tədqiqata daxil olan kişilərin sayı -1533, qadınların sayı isə 1225 təşkil etmişdir.

2369 xəstə arasında mədə xərçəngi olan 975 xəstədə (I və III mərhələ) fəsadlaşma (perforasiya, stenoz, çanaqətrafi üzvlərə sirayəti, nekroz, burulma və iltihablaşma) 13,3% (129), çənbər bağırsağ olan 778 xəstə arasında (I-IV mərhələ) fəsadlaşmış forma 12,6% (76), kor bağırsağ, soxulcanabənzər çıxıntı ilə birlikdə 38 xəstədə (I-III) 6,7% (25) fəsadlaşma, 258 fəsadlaşma qaraciyər xəstədən 2,7% (7), pancreaticoduodenal zona xəstələrində isə yalnız xərçəng xəstəliyi olan 177 xəstədən 13,7% (24) fəsadlaşma olub. Peritonarxası

qeyri-üzvü şişlər isə 143, onlardan 3,8% (5) fəsadlaşmış vəziyyətdə təyin edilmişdir.

**Alınan nəticələr və onların müzakirəsi.** Əfsuslar olsun ki, son zamanlar xəstələr sırf TNM sisteminə uyğun olmayaraq, orqanın parçalanmış, başqa üzvlərə sırf müxtəlif həcmdə sirayət edərək, 2369 xərçəng xəstədən cəmi 266-da – 13 (11,2%) - T3 onların da qonşu üzvlərinin funksiyasının fizioloji olaraq pozulmağına gətirib çıxarır. Mədə xərçənginə aid olan bu cür dəyişikliklər ümumi qəbul olunmuş 975 mədə xərçəngi olan 129 xəstədə (13,3%) bu növ fəsadlara rast gəlinmişdir. Mədə xərçənginin mədəaltı vəzə, qaraciyərə, köndələn bağırsağa, qida borusuna, dalağa invaziya etməklə zədələnməsinə ayrı-ayrılıqda və ya bir neçə üzvdə rast gəlinmişdir. Patofizioloji dəyişikliyi nəzərə alaraq bu xəstələrdə bir neçə üzvün rezeksiyası, sonra isə müxtəlif anastomozlar və bərpa işləri görülüb.

778 çənbər bağırsağ şişi olan xəstədən fəsadlaşmış forması 76 xəstədə (12,6%), yəni mədəaltı vəzi, böyrəküstü vəzi, yumurtalıqlar, sidik axarları zədələnməsi aşkar edilərək, bu xəstələrə də geniş həcmli rezeksoyalar və sonra isə müxtəlif növ anastomozlar yaradılmışdır:

\*Müşahidələrimdən biri – xəstə A.İ., 75 yaşında xəstəlik tarixi Y20000829, MOM-un abdominal onkologiya şöbəsinə 11/01/2022 tarixdə, mədənin cisim və kardial hissəsinin xərçənginə görə qəbul edilmişdir. Xəstəyə Şirvan OD-də 4 kurs neoadyuvant PKT aparılmışdır. Xəstə tam kliniki, rentgenoloji, endoskopik, histomorfoloji, USM və abdominal MRT müayinələrindən keçmişdir. Belə ki, qanın ümumi analizi Hgb-121g/l, leykosit-5.08 x 10<sup>3</sup>, EÇS-16mm/s, biokimyəvi analizi: ümumi zülal-65.2 q/l, qlukoza-4.28 mmol/l, kreatinin-102 mkmol/l, ümumi bilirubin 13.1 mkmol/l.

EKQ-da sinus ritmi. ÜEO sola dəyişib. Sol mədəciyin ön divar aparmalarında ST seqmentin minimal depressiyası. Qastroskopiya – Qida borusunun aşağı 1/3 hissəsinin kompression daralması. Tam stenoz. Histo-morfoloji – Aşağı differensiasiyalı adenokarsinoma. Abdomen MRT: Mədənin kardial hissəsinin divarlarının şübhəli qalınlaşması.

Əsas diaqnoz təyin olunandan sonra xəstəyə cərrahi əməliyyat 18/01/2022 tarixdə aparılmışdır. İntubasion narkoz altında xəstəyə yuxarı orta, orta kəsiklə laparotomiya icra edilmiş və təftiş zamanı mədə cisminin və kardial hissəsinin seroz qişanı zədələyərək ümumi qaraciyər və sol mədə arteriyalarına truncus celiacus səviyyəsində, həmçinin pankreasa cismin distal və quyruq hissələrinə invaziya edən, mənəfəzi kəskin daraldan, ölçüsü 6-7sm olan xərçəng şişi, paraqastral, hepatoduodenal bağda limfadenopatiya təyin edildi. Xəstəyə əvvəlcə total qastrektomiya, pankreas cism səviyyəsində sağlam toxumalar çərçivəsində rezeksiya edildi, a. et v. lienalis kəsildi, bağlandı. Pankreasın distal rezeksiyası, splenektomiya icra edildi. Əməliyyatın rekonstruktiv hissəsində Davıdov üsulu ilə Roux ilgəkdə ezofaqoye-

yuno və 40 sm distal olaraq nazik bağırsağ arası uc-yana anastomozlar yaradıldı. Cərrahi əməliyyatdan sonra mədənin histo-morfoloji müayinəsi: Mədənin adenokarsinoması, mədəaltı vəzə sirayət, mədə serozasına sirayət vardır, 3 ədəd l/d-də metastaz vardır (kiçik əyrilik l/d) 36 ədəd l/d-ün reaktiv hiperplaziya (19 kiçik əyrilik l/d, 4 ədəd böyük əyrilik l/d, 3 ədəd pankreasətrafı l/d, 7 ədəd dalaq qapısı l/d, 3 ədəd hepatoduodenal bağ l/d), Cərrahi sərhədlər, böyük piylik, dalaq tumor neqativdir, Tumorda damar və perinevral invaziya təyin edilir. Xəstə cərrahi əməliyyatdan sonra heç bir fəsad olmadan və yarası I-li sağalmasını nəzərə alaraq 04/02/2022 tarixdə evə yazılmışdır.

Qaraciyər şişlərində 258 xəstədən 7 (2,6%) xəstədə öd kisəsi, ümumi öd axacağı, on iki barmaq bağırsağ və mədənin zədələnməsi qeyd edilmişdir. Bu xəstələrə də zədələnmiş üzvlər müxtəlif rezeksiyalara məruz qalmış və bərpaedici əməliyyatlar aparılmışdır. On iki barmaq bağırsağ və mədəaltı vəz fəsadlaşmış şişləri və 177 xəstədən 24 xəstədə (13,7%) qonşu orqanlara intim sirayəti və onların funksiyalarının tam pozulmasına gətirib çıxarıb. Bu vəziyyəti nəzərə alaraq xəstələrə bir mənalı olaraq xəstələrə duodenum rezeksiyası, sağ tərəfli hemikolektomiya, mədə rezeksiyası, xolesistektomiya və rekonstruktiv olaraq pankreato-duodenostomiya virsunqo xoledoxo plastika icra edilib.

\*İkinci müşahidə: Xəstə H.H., 50 yaşında xəstəlik tarixi Y220000438, MOM-un abdominal onkologiya şöbəsinə 06/01/22 tarixdə, “Peritonarxası sahənin törəməsi”nə görə qəbul edilmişdir. Xəstə MOM-un abdominal şöbəsinə daxil olmazdan əvvəl xəstəliyi ilə əlaqədar 06.12.2021-ci ildə LRMDM-də abdomen KT müayinəsi olunub, diaqnostikanın nəticəsi – inf-rahepatik sahədə yoğun bağırsağın qalxan çənbər bağırsağ hissəsində hepatic fleksura səviyyəsində bağırsağ mənəfəzini kəskin daraldan və aşağı boş vənəni kənardan kompressiya edən 14.6 x 7.2 sm ölçülü, qeyri-düz formal, heterogen yumşaq toxuma strukturlu həcmli patoloji törəməsi olmuşdur. Xəstə 14.12.2021 il tarixdə qarın boşluğunun törəməsi. Bağırsağ qanaxması diaqnozu ilə LRMX-nın cərrahi şöbəsinə daxil olub. Xəstəyə 15.12.2021 il tarixdə “Diaqnostik laparotomiya” əməliyyatı icra edilmiş, xəstəyə “mədəaltı vəzin törəməsi, on iki barmaq bağırsağın çözüne, qalxan çənbər bağırsağa sirayət edən törəməsi” diaqnozu qoyulmuşdur. Xəstə MOM-un abdominal şöbəsinə olduğu müddətdə tam kliniki, rentgenoloji, histomorfoloji, USM və abdominal MRT müayinələrindən keçmişdir. Belə ki, qanın ümumi analizi Hgb-98g/l, leykosit-13.74 x 10<sup>3</sup>, biokimyəvi analizi: ümumi zülal-65.2 q/l, qlukoza-4.28 mmol/l, kreatinin-69 mkmol/l, ümumi bilirubin-5.2 mkmol/l.

EKQ-da sinus ritmi. T dişi və ST seqmenti diaqnostik dəyişiksiz. Abdomen MRT: Proksimal duodenumdan inkişaf edən gıqant (mezenximal) tumor. GİST differensial diaqnozdadır. Əsas diaqnoz təyin olunandan

sonra xəstəyə 14.01.2022 il tarixdə “kombinə olunmuş” cərrahi əməliyyat: on iki barmaq bağırsağın törəmənin çıxarılması ilə on iki barmaq bağırsağın rezeksiyası, sağ tərəfli hemikolektomiya, mədə rezeksiyası, xolesistektomiya, əməliyyatın rekonstruksiya hissəsində: pankretiki duodenostomiya virsunqo xoledoxo plastika ilə, qastroentrostomiya braun anastomozu ilə şalimov tıxacında, ileotransvers anastomozla, əməliyyatı icra edilib. Cərrahi əməliyyatdan sonra törəmənin histo-morfoloji müayinəsi: gastro-intestinal stromal sarkoma. Xəstədə əməliyyatdan sonrakı dövrdə 21.01.2022 il tarixdə əməliyyat yarasından və sağdakı drenajdan pankreatik şirə xaric olmağa başladı. Yaranın üstündə olan tikişlər söküldü yara açılaraq pankreatik şirə və öd xaric edildi, yara drenə edildi. Yara ikincili sağalıb, sağlmasını nəzərə alaraq “on iki barmaq bağırsağın gastro-intestinal stromal sarkoması, qarının ön divarına, retroperitoneal fasiyaya, yoğun bağırsağın sağ yarısına, mədənin piloro-antral hissəsinə sirayət” diaqnozu ilə 07.02.2022 tarixdə evə yazılmışdır.

Periton arxası qeyri-üzvi şişləri olan 143 xəstədən 5 xəstədə (3,8%) fəsadlaşmış vəziyyət təyin edilmişdir. Bu zaman böyrəklərin, sidik axarlarının, hətta kiçik çanaq üzvlərinin zədələnməsi izlənmişdir. Bunları nəzərə alaraq periton arxası şişlə bərabər böyrək, sidik axarları, sidik kisəsi və kiçik çanaq üzvləri kombinə şəkildə rezeksiya edilmişdir.

Beləliklə, ümumi 2369 xəstədən ciddi zədələnmələr 266 xəstədə (11,2%) təyin edilmişdir və yaşam müddəti 1 ildən 3 il arasında dəyişmişdir. Ümumilikdə 266 xəstədən 17 xəstədə (6,7%) ölüm - 3 – 35 gün arasında qeyd edilmişdir. Ölümün əsas səbəbləri poliorqan çatmamazlığından baş vermişdir.

#### Nəticə.

1. Qarın boşluğu üzvlərinin fəsadlaşmış hallarında xəstələrdə mümkün qədər vaxtında genişlənmiş cərrahi əməliyyat aparılması məsləhətdir. Yaşama göstəricilərini nəzərə almaq şərti ilə.

2. Qarın boşluğu üzvləri şişlərinin yerli yayılması və ətraf üzvlərin zədələnməsini nəzərə alaraq periooperativ və postoperativ olaraq xəstələr ciddi terapevtik və reanimasiya qulluğu tələb edir.

**Açar sözlər:** xərçəng, T3, intim bitişmə, yerli yayılma, polirezeksiya, cərrahi korreksiya.

#### ƏDƏBİYYAT

1. Горзов П.П. Хирургического лечение неорганных опухолей брюшинного пространства. /Автореферат дисс. Санкт-Петербург, 1993, 23 с.
2. Давидов М.И./ V Съезд онкологов и радиологов СНГ, материалы съезда 14-16 мая 2008, 600 с.
3. Журавлев В.А. Большие и предельно большие резекции печени. / Изд-во Саратовского ун-та, 1996, 206 с.
4. Карагюлян С. Р., Данишян К. И., Гржимоловский А. В. Хирургического лечения больных с комбинированным опухолевым поражением тонкой кишки.
5. Кригер А.Г., Шуркапин Б.К. и др. Диагностика и лечение послеоперационных внутрибрюшных осложнений //Хирургия, 2003, №8, с.19-23.
6. Лисицын К. М., Ревской А. К. Неотложная хирургия при онкологических заболеваниях органов брюшной полости. // «Медицина», Москва, 1986, 285 с.
7. Милонов О.Б., Тоскин К.Д. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии. // М. Медицина 1990, с.56-61.
8. Пономарев А.А. Опухоли и опухолеподобные образования печени и желчных протоков. Рязань, 2000, 374 с.
9. Тодуа Ф.И., Федоров В.Д., Кузин М.И. Компьютерная томография органов брюшной полости. / Атлас. М, 1992, 223 с.
10. Alleme J. H. et al. Surgical treatment of tumors of the pancreatic region. / Chapter 6, p.89-104.
11. Buechler M.W, Baer H.U, Brugger L.E. Chirurgische Therapie der diffusen Peritonitis: Herdsanierung und intraoperative extensive Lavage // Chirurgie, 1999, v.68, p.811-815
12. De Waele J.J., Hesse U.J., Pattyn P. et al. // Postoperative Lavage and on demand surgical intervention in the treatment of acute necrotizing pancreatitis. // Acta Chir Belg, 2000, N.2 p.20.
13. Trede M., Schwall G., Saeger H. survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. // Ann Surg, 1990, v.211, p.447-458.

# О ПЕРСПЕКТИВАХ ИЗУЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

*М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## PERSPECTIVES OF STUDYING OF ONCOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN HERPETIC INFECTIONS

*M.Mamedov, S.Giyasbeyli, R.Zeynalov*

The authors of the paper summarizes data which demonstrated the real existence of main four oncological aspects of the infections caused with human herpesviruses. They presents material reflected important significance some of these aspects for physician working in oncological units and researchers working in other fields of medicine. The authors briefly characterized each of these aspects and suggested that further systematic unvestigation of these aspects of herpetic infections may positive influence to development of medical science in general.

**Key words:** human herpetic infections; cancer patients

В настоящее время семейство герпетических вирусов Herpesviridae, в составе которого выделено 12 родов, насчитывает более сотни видов вирусов, характеризующихся широким распространением среди птиц и млекопитающих. При этом, среди них есть вирусы обладающие как инфекционными, так и онкогенными свойствами.

В то же время, в этом семействе пока идентифицировано лишь 8 вирусов, которые способны инфицировать человека и вызывать у него патологию. Ими являются: вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) и вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2), вирус опоясывающего герпеса/ветряной оспы (ВОГ); вирус цитомегалии или цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), широко распространенных в людской популяции, а также менее распространенные вирусы герпеса человека 6 (ВГЧ-6), 7 (ВГЧ-7) и 8-го (ВГЧ-8) типов [1].

Обобщая известную информацию об основных биологических свойствах этих вирусов человека их патогенности, можно утверждать, что они, в большей или меньшей мере, могут представлять интерес с точки зрения современной онкологии, а изучение клинических характеристик и особенностей распространения среди онкологических больных (ОБ) вызванных ими инфекций, вероятно может приобретать вполне определенное клинико-терапевтическое значение.

Уместно отметить, что аналогичные взгляды в свое время сложились в отношении инфекций, вызванных вирусом гепатита В (ВГВ) [2] и вирусом гепатита С (ВГС) [3], в ходе всестороннего изучения которых сформировались несколько направлений научных исследований, так или иначе, связанных с онкологией. Каждое из этих направлений стали рассматриваться как самостоятельный онкологический аспект этих инфекций [4, 5].

Первое направление было связано с изучением связи этих инфекций с возникновением конкретных злокачественных опухолей (ЗО). При ВГВ-инфекции это был рак печени, а при ВГС-инфекции - рак печени и некоторые лимфомы (ЛФ). Интересно отметить, что развитие этого, первоначально “чисто” теоретического, направления в итоге привело к постановке вопросов о возможной связи как ВГВ-инфекции, так и ВГС-инфекции с другими ЗО [6, 7].

Основу второго направления составил взгляд на эти вирусы, как на возбудителей широко распространенных среди ОБ интеркуррентных инфекций. Благодаря исследованиям в этом, по сути, эпидемиологическом направлении, была разработана современная система защиты от этих инфекций пациентов и персонала онкологических клиник и отделений, как групп с высоким риском заражения [8].

На существование третьего направления указали результаты наблюдений, указывающих на возможное негативное влияние этих инфекций на эволюцию некоторых онкологических заболеваний (рака молочной железы и некоторых ЛФ). В итоге, выяснилось, что эти инфекции могут отрицательно влиять на результаты лечения этих ЗО, и даже ограничивать возможности проведения такого лечения [5].

Проанализировав известные сведения о характере и особенностях распространения герпетических инфекций и о характерной для герпетических вирусов человека специфике взаимодействия с чувствительными к ним клетками человека и его организма в целом, мы пришли к заключению о том, что все моменты, связывающие эти инфекции с проблемами современной онкологии можно условить в границы 4 основных направлений исследований, которые мы условно назвали “онкологическими аспектами герпетических инфекций человека”. Их мы на-

звали: 1) аспектом потенциальной онкогенности герпесвирусов; 2) эпидемиологическим аспектов; 3) иммунопатологическим аспектом и 4) клиническим аспектом.

Намереваясь кратко конкретизировать содержание каждого из этих аспектов герпетических инфекций, мы решили начать с общей характеристики наиболее характерных для герпетических инфекций особенностей их патогенеза.

**Основные особенности патогенеза.** Герпетические вирусы могут вызывать как острые, так и хронические инфекции, причем и те, и другие, могут иметь как клинически манифестное, так и латентноперсистирующее течение.

Все герпесвирусы человека обладают выраженным тропизмом как к лимфоидным клеткам, так и клеткам нервной системы. Поэтому их относят как к лимфотропным инфекциям, так и к нейротропным инфекциям. Однако, если в инфицированных нейронах и глиальных клетках эти вирусы латентно персистируют и редко репродуцируются, то в лимфоидных клетках они способны активно репродуцироваться [9].

Важно иметь в виду, что большинство инфекций человека, вызванных герпесвирусами, выступают в качестве оппортунистических инфекций, которые клинически манифестируются лишь у лиц с ослабленной реактивностью. Поэтому первичное заражение этими вирусами происходит, как правило, вскоре после рождения если инфицированный ребенок иммунокомпетентен, то у него развивается первично-латентная инфекция, которая, не находя клинических проявлений, в дальнейшем приобретает хроническое (хронически рецидивирующее) течение. Однако, если инфицированный ребенок иммунокомпрометирован, то после первичного инфицирования может развиваться острая первично-манифестная инфекция, которая со временем также приобретает хроническое течение.

Для всех герпетических вирусов характерна способность к длительной, неопределенно долгой, персистенции в инфицированных организмах, в основе которой лежат особые взаимоотношения вирусов и иммунной системы организма, которая на всех этапах развития инфекций находится в состоянии постоянного напряжения.

Персистенция герпетических вирусов в организме обеспечивается посредством разных механизмов - от включения особых генов вирусов в клетки хозяина до прямого или опосредованного тормозящего влияния на иммунные реакции. В частности, персистенции вирусов способствуют те их свойства, благодаря которым они способны ослаблять защитные реакции как приобретенного, так и врожденного иммунитета. У большинства инфицированных лиц герпесвирусы латентно пребывают в, так называемых, "иммунопривелегированных" зонах организма,

недоступных для действия факторов иммунной системы. Многие из таких зон связаны с центральной или периферической нервной системой, а сами вирусы достаточно легко преодолевают гематоэнцефалический барьер.

Персистенция включает стадию латентного состояния, то есть отсутствия продукции инфекционного вируса, и хронической субпороговой репродукции с очень низкой интенсивностью. На этой стадии в инфекции крови отсутствует вирусная ДНК и выявляются лишь "анамнестические" антитела к этим вирусам, относящиеся иммуноглобулинам класса IgG (IgG-антитела) и являющиеся серологическим маркером персистентной инфекции [10].

Латентную стадию сменяет периодически более или менее регулярно повторяющаяся стадия рецидива инфекции, который часто сопровождается ее клинической манифестации. Такие рецидивы обусловлены реактивацией латентных вирусов и возобновлением их интенсивной, хотя и, как правило, непродолжительной, репродукции. На стадии рецидива в крови выявляется вирусная ДНК и антитела обоих классов - как IgG, так и IgM (IgM-антитела); последние выступают в роли серологического маркера репродуктивной инфекции.

Важным моментом является то, что реактивации вирусов всегда предшествует экзогенная модуляция иммунной системы и, в первую очередь, иммунодепрессия. С другой стороны, развитие этой инфекции, само по себе, сопровождается развитием по-разному формирующейся иммунологической недостаточностью.

Именно поэтому эпизодам реактивации вирусов и клинической манифестации вызванных ими инфекций, рассматриваемые как рецидивы латентной инфекции, практически всегда непосредственно предшествуют воздействию на организм факторов, инициирующие как минимум кратковременную экзогенную модуляцию иммунной системы и, обычно, развитие транзиторной иммунодепрессии или острых аутоиммунных (иммунопатологических) реакций [11].

**Аспект онкогенности герпесвирусов.** В его основе лежит тот факт, что некоторые из герпесвирусов животных обладают онкогенными свойствами и могут индуцировать возникновение ЗО. Вместе с тем, отдельные герпесвирусы человека также обладают онкогенной активностью. Начнем с того, что в 70-е гг XX в обсуждалась гипотеза о вероятной связи ВПГ-2 с раком шейки матки (РШМ). Но уже в конце 80-х гг эта гипотеза была опровергнута, а ВПГ-2 тогда был признан лишь кокканцерогенным, хотя и весьма значимым, фактором при инициации РШМ под действием вирусов папилломы человека [12]. Вместе с тем, причастность к опухолям человека к настоящему времени доказана в отношении ВЭБ и ВГЧ-8 типа.



Сегодня ВЭБ считается “возбудителем”, как минимум, 3 онкологических заболеваний: ЛФ Беркитта, ЛФ Ходжкина и назофарингеального рака [13]. Более того, ныне рассматривается вопрос о возможной причастности ВЭБ к раку желудка и некоторым другим ЗО [14].

Впервые описанный американскими учеными в 1994 г ВГЧ-8 и имеющий определенные сходства с ВЭБ, сегодня рассматривается как “возбудитель” саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц [9].

Таким образом, сегодня этот аспект проблемы герпетических инфекций наиболее значим лишь в отношении ВЭБ и ВГЧ-8. В то же время его содержание отнюдь не исчерпано. В частности, до сих пор не идентифицирован механизм коканцерогенного действия ВПГ-2 при РШМ и остается не ясным вопрос о возможной роли этого механизма при других типах вирусного или иного канцерогенеза. Кроме того, спектр онкогенной активности ВЭБ до сих пор не установлен и остается в круге интересов исследователей.

**Эпидемиологический аспект** часто выражают в форме положения о том, что герпетические инфекции среди ОБ (как и среди других категорий иммунокомпрометированных лиц) распространены шире, чем среди здоровых лиц. Однако, такая формулировка не корректна, поскольку герпетические вирусы убиквитарны и имеют широкое распространение во всем мире.

Этот факт прямо указывает на тот, что по широте распространения этих инфекций (т.е. по степени инфицированности) ОБ, как и прочие иммунокомпрометированные лица, не должны иметь существенных отличий от других категорий населения, поскольку все они первично инфицируются в детстве. И действительно, результаты многочисленных сероэпидемиологических исследований указывают на то, что в пределах одних и тех же регионов маркеры инфицирования герпесвирусами (т.е. специфические антитела к этим вирусам) как у иммунокомпрометированных лиц, так и у ОБ, выявляются с частотой, которая практически не отличается от частоты их выявления среди представителей других групп здорового населения.

После первичного инфицирования этими вирусами, они неопределенно долго персистируют в организме инфицированных лиц и лишь периодически (причем достаточно редко) реактивируются и клинически манифестируются в форме эпизодов рецидивирования инфекции. При этом, предпосылкой для каждого эпизода реактивации вирусов, усиления их репродукции и развития рецидива латентных инфекций является модуляция иммунной системы. Соответственно, у ОБ и у лиц со сниженным иммунитетом частота таких эпизодов ощутимо выше частоты аналогичных эпизодов у лиц с нормальным иммуни-

тетом.

Поэтому проявлением существования эпидемиологического аспекта герпетических инфекций среди ОБ правильнее считать тот факт, что среди ОБ (как и среди других иммунокомпрометированных лиц), эти инфекции проявляются (в форме клинических симптомов или изменений лабораторных показателей) значительно чаще, чем среди иммунокомпетентных лиц с нормальной реактивностью. Примером, демонстрирующим этот факт, могут стать более частое появление внешне обнаруживаемых признаков заболеваний или более частое появление в крови IgM-антител, указывающих на активную репродукцию вирусов.

В связи с этим, необходимо подчеркнуть, что герпесвирусные инфекции, выявляемые у ОБ, в абсолютном большинстве случаев, не относятся к “классическим” внутрибольничным (нозокомиальным) инфекциями, как например трансфузионные вирусные гепатиты, возбудители которых проникли в организм большинства больных уже в периоде пребывания в онкологическом стационаре. В отличие от последних, все выявленные у ОБ герпесвирусные инфекции развились в результате реактивации и клинической манифестации инфекций, происшедших в условиях угнетения у ОБ иммунологической реактивности. Очевидно, что их возбудители латентно персистировали в организме ОБ задолго до появления у них ЗО. Именно поэтому эти инфекции могут объединяться под рубрикой “оппортунистических” вирусных инфекций [15].

В этой связи можно вспомнить результаты проведенного с нашим участием наблюдения, в котором на наличие “суммарных” IgG-антител, а затем и IgM-антител, к герпесвирусам человека (ВПГ, ВОГ, ЦМВ и ВЭБ) были исследованы сыворотки крови почти 1500 человек и, в том числе, больных ЛФ и солидными ЗО (СЗО), а также взрослых здоровых лиц, жители г.Баку (контрольная группа).

Оказалось, что у всех обследованных контингентов IgG-антитела чаще выявились к ВПГ (у 91% лиц) и к ВЭБ (у 87% лиц). При этом, частоты выявления IgG-антител к этим вирусам у здоровых лиц практически не отличались от тех же показателей у больных ЛФ и больных СЗО. Это означало, что частота течения инфекций в персистентной форме у здоровых лиц и ОБ не отличалась.

В то же время, выявились 2 интересных факта. Во-первых, у здоровых лиц частота выявления IgM-антител к этим вирусам оказалась более, чем в 8 раз ниже частоты выявления соответствующих IgG-антител. Во-вторых, у больных ЛФ, и СЗО частота выявления IgM-антител к этим вирусам оказалась в несколько (от 3 до 6) раз ниже частоты выявления IgG-антител, причем, наиболее высокими частота выявления IgM-антител были у больных ЛФ [16].

Эти факты указывали на то, что течение инфекций в репродуктивной форме у ОБ отмечалось значительно чаще, чем у здоровых лиц. При этом, у ОБ наиболее часто репродуктивные формы инфекций вызывались ВПГ (в среднем у 30% пациентов) и ВЭБ (в среднем у 20% пациентов).

Это позволяло полагать, что эпидемиологический аспект проблемы распространения герпесвирусных инфекций наиболее важен в отношении ВПГ-инфекции и ВЭБ-инфекции, имеющих среди ОБ наибольшее распространение [17].

**Иммунопатологический аспект.** Как уже отмечалось, все герпесвирусы человека обладают выраженным тропизмом к клеткам лимфоидного гистогенеза и именно эти клетки являются основным местом репродукции герпетических вирусов. Более того, проникая в эти клетки, герпесвирусы могут не только вызывать инфекционный процесс, но и инициировать пролиферацию этих клеток.

Между тем, надо иметь ввиду, что развитие как инфекционного процесса, так и вирусиндуцированной пролиферации зачастую сопровождается дисфункцией этих клеток. В силу последнего нередко герпесвирусы считают причиной развития лимфопролиферативной иммунодефицитной патологии [18].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что длительно пребывая в организме, герпесвирусы активно взаимодействуют с клетками иммунной системы. При этом, важно, что сам процесс репликация этих вирусов, стимулируемый эпизодами модуляции иммунной системы, выступает в роли усиления интенсивности взаимодействия вирусов и иммуноцитов. Особо отметим, что результатом такого взаимодействия, чаще всего, становятся различные нарушения в функционировании иммуноцитов и, в итоге, к дисфункциям иммунной системы, в целом [19].

Взаимодействие герпесвирусов с иммунной системой может осуществляться в одном из 4 известных вариантов в форме иммуностимулирующего, иммуносупрессивного, “проиммунопатологического” и “антииммунопротективного” [20].

Первый тип взаимодействия отражает способность проникших в организм герпесвирусов модулировать иммунологический ответ в форме индукции антител к их антигенам и формирования клонов прекомитированных к ним эффекторных иммуноцитов. Однако, как известно, это такое взаимодействие не обеспечивает элиминацию герпесвирусов из организма и, в том числе, из-за реализации остальных трех типов взаимодействия.

Имуносупрессивное воздействие герпесвирусов ведет к прогрессирующей иммунологической недостаточности и реализуется посредством нескольких различных, но тесно связанных между собой, механизмов, направленных против как инфицированных, так и неинфицированных клеток

иммунной системы.

“Проиммунопатологическое” действие отражает способность герпесвирусов индуцировать патологическую гиперстимуляцию, в основном, гуморального звена иммунной системы и индуцировать развитие в организме иммунопатологических процессов (комплекса аутоиммунных реакций). В основе развития этих процессов лежат несколько разных механизмов, обусловленными биологическими особенностями герпесвирусов и потому они считаются мощными индукторами иммунопатологических процессов. Итогом же последних, как правило, становится развитие иммунологической недостаточности.

“Анти-иммунопротективное” проявляется в способности герпесвирусов активно преодолевать или ослаблять защитные барьеры, формируемые иммунной системой, что, в итоге, проявляется в неспособности иммунной системы с должной эффективностью осуществлять свою протективную функции в отношении этих вирусов.

Именно последнее позволяет проявление такого ослабления защитной роли иммунной системы формально признать следствием наличия у герпесвирусов особых биологических свойств, позволяющих им “ускользать” из под контроля иммунологического “надзора” или, как минимум, значительно ослаблять действие иммунных факторов противовирусной защиты. Эта способность часто обозначают термином “иммунологическое уклонение вирусов” [21].

С учетом изложенных выше особенностей взаимодействия герпетических вирусов с иммунной системой, нетрудно прийти к заключению о том, что на фоне персистентных (и, особенно, репликативных) герпесвирусных инфекций зачастую происходят процессы, приводящие к разнообразным дисфункциям иммунной системы и развитию вторичной иммунологической недостаточности [22].

Установлено, что дисфункции иммунной системы, формирующиеся у ОБ на фоне герпесвирусных инфекций могут затрагивать все звенья иммунной системы и, в том числе, звенья, обеспечивающие нормальное функционирование как врожденного, так и приобретенного иммунитета [23].

С позиции онколога есть два важнейших последствия таких дисфункций. Во-первых, даже на фоне субклинически протекающих инфекций у ОБ может произойти снижение противоинфекционной резистентности и учащение частоты и усугубление тяжести вторичных инфекций, способных негативно повлиять на состояние ОБ и течение ЗО [11, 19]. Во-вторых, итогом такой дисфункции может стать подавление естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), т.е. по сути, врожденного противоопухолевого иммунитета. Это может ускорить темпы роста и распространения ЗО. Отметим, что та-

кие последствия герпесвирус-ассоциированных дисфункций иммунитета отмечены и в наших собственных наблюдениях [24, 25].

Из представленных рассуждений следует, что данный аспект проблемы распространения герпесвирусных инфекций среди ОБ также имеет важное практическое значение, поскольку его целенаправленное изучение может раскрыть дополнительные возможности профилактики вирус-ассоциированных иммунодефицитов.

В то же время, ясно, что наибольшее значение изучения этого аспекта имеет, главным образом, в отношении тех герпетических инфекций, которые имеют наиболее широкое распространение среди ОБ.

**Клинический аспект.** Этот аспект данной проблемы включает ряд моментов, отметив которые, можно оценить клиническое значение той или иной интеркуррентной инфекции у ОБ. При этом, под клиническим значением такой инфекции следует понимать ее способность негативно влиять на течение и исход ОБ в форме ухудшения результатов лечения и/или усиливать побочные эффекты противоопухолевого лечения и, в частности, противопухолевой лучевой и химиотерапии.

Вместе с тем, следует помнить, что клинический аспект данной проблемы имеет две стороны, каждая из которых имеет самостоятельное научно-практическое значение.

Первая из них касается тех особенностей развития и проявлений клинического патоморфоза этих инфекций, которые они приобретают при течении у ОБ, большинство из которых являются иммунокомпromетированными лицами. Однако, данный аспект проблемы интересен лишь специалистам, работающим в области инфекционной патологии.

Основу второй стороны данного аспекта проблемы составляет изучение этих инфекций в качестве возможных причин развития у ОБ клинически значимых интеркуррентных заболеваний, потенциально способных, так или иначе, воздействовать на патогенез ЗО и течение онкологических заболеваний, их клиническую картину и их исходы, а также на эффективность лечения этих заболеваний. Очевидно, что эта сторона имеет весьма важное значения для клиницистов, работающих в области онкологии.

Уже а priori очевидно, что наиболее важное значение изучение клинического аспекта этой проблемы имеет при изучении герпетических инфекций, которые имеют наиболее широкое распространение среди ОБ и, в первую очередь, среди больных гемобластомами [16]. Очевидно, что такими являются инфекции, вызванные ВПГ, ВЭБ и ВОГ.

Методологически важно иметь ввиду, что оценка клинического значения этих инфекций у ОБ должна исходить из того, что эти инфекции, как и вирусы, их возбудители, весьма близки друг другу в патогенети-

ческом отношении и обладают двумя весьма существенными и общими для них особенностями.

Во-первых, эти вирусы обладают высоким потенциалом к субклинической персистенции в организме и способны вызывать не только острые, но и длительно протекающие (и, в том числе, субклинические) хронические инфекции.

Во-вторых, как отмечалось выше, эти вирусы, обладая выраженной иммунотропностью, способны индуцировать и поддерживать развитие в организме, с одной стороны, иммунодепрессии, а с другой стороны, комплекс иммунопатологических процессов.

При этом, эти инфекции практически без оговорок могут быть признаны убиквитарными, поскольку их субклинически протекающие персистирующие формы выявляются у подавляющего большинства здоровых лиц и практически у всех ОБ [4, 9]. Поэтому клиническое значение этих инфекций должно оцениваться, главным образом, у тех ОБ, у которых выявляются репродуктивные формы этих инфекций.

Конкретизируя значение этих инфекций с точки зрения клинической онкологии, отметим два обстоятельства.

Во-первых, протекая у ОБ, как и некоторые другие вирусные инфекции, они могут выступать как факторы, оказывающие негативное влияние на течение онкологических заболеваний [26].

В частности, герпетические инфекции могут усугублять имеющееся у большинства ОБ угнетение иммунологической реактивности и, в том числе, ЕПР. Так, в свое время в нашем наблюдении экспериментальная ВПГ-инфекция у мышей с перевитой им сингенной ЗО, оказывала стимулирующее влияние на рост этой ЗО и, в итоге, сокращала продолжительность жизни инфицированных мышей с опухолью по сравнению с неинфицированными мышами с той же ЗО. При этом, такое действие инфекции на развитие опухоли удавалось ослабить путем введения животных иммуномодулирующих препаратов [27, 28].

Существование такой возможности косвенно указывает на то, что эти инфекции должны рассматриваться в качестве потенциального фактора, который может негативно влиять на течение и даже прогноз онкологических заболеваний и затруднять проведение адекватного противоопухолевого лечения.

Во всяком случае, в нескольких наблюдениях, проведенных в онкогематологической клинике, было показано, что ВПГ-инфекция может негативно влиять на течение и прогноз ЛФ и действительно выступать в роли фактора, ограничивающего возможности лечения этих больных за счет повышения частоты и тяжести побочных токсических проявлений такой терапии [29, 30].

Однако до сих пор аналогичные данные в отношении больных СЗО и другими онкологическими

заболеваниями остаются крайне скудными. Более того, практически полностью отсутствуют сведения, позволяющие оценить клиническое значение герпетических инфекций и у ОБ детского возраста.

Возможно, что результаты последовательного изучения указанного аспекта проблемы смогут в дальнейшем послужить теоретической основой для последующего более детального изучения клинкопатогенетического значения указанных вирусных инфекции у ОБ. Кроме того, возможно, что результаты данного исследования окажутся полезными при разработке подходов, позволяющих повысить эффективность лечения данного контингента ОБ.

**Ключевые слова:** герпетические инфекции человека; больные раком

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Герпесвирусы./вирусы и вирусные инфекции человека и животных. под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2013, с.137-143;
2. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147 с.
3. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С.//Инфекционные болезни: новости, мнения обучение, 2019, N.2, с.59-63;
4. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.1, с.110-119;
5. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (Москва), 2006, N.5, с.64-69;
6. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Хроническая инфекция, вызванная ВГВ, как фактор, формирующий предрасположенность к непеченочным злокачественным опухолям.//Биомедицина, 2021, N.4, с.3-9;
7. Мамедов М.К., Мамедова Т.Н., Ахмедов Ю.А. Хронический вирусный гепатит С, как фактор, формирующий приобретенную предрасположенность к внепеченочным злокачественным опухолям.// Азерб. Ж. онкологии, 2017, N.2, с.58-62;
8. Дадашева А.Э. Стратегия и тактика мероприятий по ограничению эпидемиологической опасности групп с высоким риском парентерального инфицирования. // Современные достижения азербайджанской медицины. 2011, N.4, с. 12-16.
9. Львов Н.Д. Герпесвирусная инфекция - общая характеристика./ Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013, с.599-603;
10. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб.: Спецлит, 2013. 670 с.
11. Собчак Д.М., Волский Н.Е., Свинцова Т.А. и др. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции. //Современные технологии в медицине, 2014, т.6Б N.3, с.117-126
12. Мамедов М.К. Вирусы: инфекции и опухоли. Баку: Билик, 2002, 144 с.
13. Мамедов М.К. ДНК-содержащие вирусы и злокачественные опухоли человека.// Азерб. Ж. онкологии, 2009, N.1, с.182-191;
14. Мамедов М.К. Лимфома Беркитта и вирус Эпштейн-Барр - первая естественная модель вирусассоциированного канцерогенеза у человека.//Биомедицина, 2018, N.3, с.46-53;
15. Джавадзаде С.Н., Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К. К проблеме внутрибольничных инфекций в клиниках онкологического профиля.// Биомедицина, 2017, N.1, с.26-28;
16. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. // Биомедицина, 2021, N.1, с.13-18;
17. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С. и др. Интеркуррентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса у онкологических больных. Методические рекомендации. Баку, 2022, 18 с.
18. Львов Н.Д. Герпесвирусы - лимфопролиферативная иммунодефицитная патология человека./ Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Ред. Д.К. Львов, Л.В. Урываев. М., 2011, с.108-120;
19. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Н.А. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет.// Детские инфекции, 2006, N.3, с.3-10;
20. Мамедов М.К. Типы воздействия вирусов на иммунную систему: подходы к классификации иммунологических эффектов.// Биомедицина, 2006, N.3, с.30-32;
21. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях.// Биомедицина, 2006, N.4, с.3-10;
22. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Гаибов Н.Т. Иммунологическая недостаточность у больных злокачественными опухолями, инфицированных вирусами герпеса и цитомегалии.// Азерб. мед. Ж., 1996, N.1, с.35-38;
23. Мамедов М.К. Субклинический инфекционный процесс как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности.// Экоэнергетика (Баку), 2005, N.2, с.59-63;
24. Mamedov M., Zeinalov R., Hasanov N., Kadyrova A., Akhundova J. Replicative herpetic infections and its action to non-specific resistance at oncologic patients. // Azerb.J.oncology, 2004, N.2, p.175-177;
25. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Гулиева А.А., Мамедов Г.М. Показатели врожденного иммунитета у больных лимфомами с субклиническими персистентной и репродуктивной инфекциями, вызванными вирусами простого герпеса.// Современные достижения азербайджанской медицины, 2021, N.1, с.3-6;
26. Мамедов М.К. Вирусные инфекции как фактор, влияющий на клиническое течение онкологических заболеваний.// Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.11-16;
27. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Ожерелков С.В. Моделирование персистентной герпетической инфекции./ Успехи онкологии и смежных наук в Азербайджане. Баку, 1994, с.15;
28. Мамедова Т.К. Герпетические инфекции у онкологических больных. Автореф. ... дисс. канд. биол. наук. Баку, 1994, 23 с.
29. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф. Влияние субклинических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса на результаты лечения ходжкинской лимфомы.// Здоровье (Баку), 2005, N.9, с.77-80;
30. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Мамедов М.К. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами, у больных лимфомами.// Современные достижения азербайджанской медицины, 2020, N.3, с.3-5.

# ОБ ИССЛЕДОВАНИЯХ АЗЕРБАЙДЖАНСКИХ УЧЕНЫХ В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ ИНТЕРКУРРЕНТНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

*Р.А.Гусейнова, Ш.Ш.Алиева, Л.П.Халафова, М.К.Мамедов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку*

## ABOUT RESEARCHES OF AZERBAIJANIAN SCIENTISTS IN FIELD OF STUDING OF INTERCURRENT VIRAL INFECTIONS AMONG CANCER PATIENTS

*R.Huseynova, Sh.Aliyeva, L.Khalafova, M.Mamedov*

The authors presented data concerning investigations of azerbaijani scientists carrying out last 30 years and dedicated to problem of diagnostics and prevention of intercurrent viral infections widely spread among cancer patients in oncological units and specialized hospitals. They tried to evaluate contribution of those scientist to development of medical science.

**Key words:** intercurrent viral infection; cancer patients

Принято считать, что первые в Азербайджане систематические исследования вирусных инфекций проводились с начала 60-х гг XX в в лабораториях НИИ медицинской профилактики им.В.Ахундова (с 1971 г он именовался НИИ вирусологии, микробиологии и гигиены) и были связаны, главным образом, с геморрагическими лихорадками, полиомиелитом, гриппом и вирусным гепатитом [1].

Между тем, примерно в те же годы изыскания по изучению вирусов проводились и в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии, который с 1995 г называется Национальным центром онкологии (НЦО). Так, согласно сводным отчетам о научно-исследовательских работах с 1966 г здесь велось исследование вирусов мышинных лейкозов, а с 1973 г - изучалось влияние аденовирусов и вирусных агентов, полученных у больных лейкозами на экспериментальный канцерогенез и индукцию злокачественных опухолей (ЗО) [2].

Вместе с тем, систематические исследования по диагностике вирусных инфекций у онкологических больных (ОБ) в НЦО начались в лишь с середины 80-х гг XX в. Их началу объективно способствовали два события, происшедшие именно в этот период времени.

Во-первых, в 1985 г в НЦО была открыта лаборатория экспериментальной терапии, оснащенная рядом современных приборов, позволявших проводить исследования и, в том числе, для выявления некоторых антигенов вирусов животных [3]. Отметим, в этой лаборатории была налажена технология получения энзим-меченных антител, используемых при постановке твердофазного иммуноферментного метода (ИФМ), который в дальнейшем широко использовался при проведении диагностических исследований [4, 5, 6].

Во-вторых, в 1986 г приказом Минздрава СССР в число учреждений-разработчиков программы по изучению СПИД был включен и НЦО, в котором была создана оснащенная лаборатория, которая должна была с помощью ИФМ проводить серологические исследования на ВИЧ-инфекцию среди ОБ и доноров крови. К решению этой задачи в 1987 г привлекли и сотрудники Республиканской станции переливания крови (РСПК), что позволяло в дальнейшем использовать и техническую базу этой станции [7, 8].

Именно в отмеченный период началось целенаправленное изучение широты и особенностей распространения среди ОБ ряда вирусных инфекций и, в первую очередь, трансфузионных вирусных гепатитов, а также некоторых других инфекций вирусной этиологии. При этом, на основе результатов этих исследований сотрудники НЦО сумели выяснить ряд весьма важных моментов, демонстрировавших клиническое значение некоторых из этих инфекций.

**Вирусный гепатит В.** Начнем с того, что согласно приказа N752 Минздрава СССР от 8 июля 1981 г во всех медицинских клинических учреждениях проводилось серологическое исследование всех пациентов на наличие у них в крови антигена вируса гепатита В (ВГВ) [8]. В НЦО это исследование с 1983 г проводилось методом встречного иммуноэлектрофореза и контролировалось Р.Ф.Тахмазовым, сотрудником лаборатории экспериментальных моделей НЦО.

Начало работы по серологической диагностике у ОБ и доноров ВИЧ-инфекции уже в начале 1987 г инициировало одновременное обследование их крови и на инфекцию, вызванную ВГВ (ВГВ-инфекцию).

За последующие 4 года усилиями сотрудников НЦО было обследовано на ВГВ-инфекцию около 5 тысяч ОБ и около полутора тысяч здоровых до-

норов крови. Обработка результатов этих исследований и их обобщение позволило уточнить широту распространения этой инфекции среди здорового населения республики.

Вместе с тем, эти результаты продемонстрировали широту распространения и особенности течения этой инфекции среди разных контингентов ОБ и, в том числе, у больных различными солидными ЗО (СЗО) и лимфомами (ЛФ). Эти данные составили основу кандидатской диссертации сотрудницы лаборатории И.Н.Ахмедовой [9].

К этому моменту проведенный с участием клиницистов анализ полученных результатов и их сопоставление с клинико-лабораторными данными об инфицированных ВГВ больных некоторыми СЗО и ЛФ позволил установить ряд клинико-патогенетических особенностей течения этой инфекции у больных разными ЗО. Так, данные об особенностях распространения и течения ВГВ-инфекции у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком желудка (РЖ) были включены в диссертации сотрудников НЦО С.Э.Рагимовой [10] и Ш.Г.Оруджева [11].

Кроме того, был проведен цикл исследований, показавших специфику изменения некоторых показателей врожденного и приобретенного иммунитета у ОБ с разными формами ВГВ-инфекции.

Широкое распространение ВГВ-инфекции среди ОБ поставило вопрос о необходимости оценки ее возможного клинического значения и, в частности, ее способности влиять на результаты лечения больных и на его побочные проявления. Ретроспективное сопоставление результатов серологического исследования и других данных о больных РМЖ, РЖ и ЛФ позволило объективно оценить клиническое значение ВГВ-инфекции у таких ОБ [12, 13, 14, 15]. Более того, в одном из наблюдений была предпринята попытка лечения у нескольких ОБ хронического гепатита В препаратами альфа-интерферона [16].

Наконец, именно исследователи, работавшие в области онкологии, впервые в Азербайджане установили факт циркуляции в стране мутантных вариантов ВГВ, а позднее установили соотношение между частотой выявления главных генотипов (D и A), в популяции, сформированной циркулировавшими в стране штаммами ВГВ [17, 18].

**Вирусный гепатит С.** Еще в начале 1991 г, вскоре после появления первой тест-системы ИФМ для серологической диагностики инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), сотрудниками упоминавшейся выше лаборатории НЦО были собраны образцы сывороток доноров крови и ОБ и переданы в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея (НИИ ЭИМ) в г.Москве. Проведенное там исследование показало, что в части сывороток присутствовали антитела к ВГС.

В начале 1992 г в НЦО из НИИ ЭИМ были

переданы тест-системы ИФМ, с помощью которых были проведены первые в г.Баку исследования на ВГС-инфекцию. Параллельно исследования были проведены совместно с руководителем Республиканской СЭС М.Д.Саиловым - оказалось, что среди обследованных лиц регулярно выявлялись антитела к ВГС [29]. Это указывало на то, что ВГС циркулирует и среди населения Азербайджана.

К концу первой половины 90-х гг XX в появились относительно доступные коммерческие тест-системы ИФМ для серологической диагностики ВГС-инфекции. В тот период сотрудники НЦО осуществили ряд наблюдений, в которых, наряду с широтой ВГВ-инфекции, была определена широта распространения и особенности течения ВГС-инфекции среди больных разными ЗО и, в том числе, у больных РМЖ, РЖ, раком матки и яичников, ЛФ и др. Эти данные легли в основу диссертации аспиранта С.Н.Ахмедовой [21]. Позже по этим же материалам были подготовлены диссертации и других научных сотрудников НЦО - А.А.Рагимова и С.Р.Гиясбеги, которые выявили антитела к ВГС и, даже вирусную РНК, у больных с разными онкологическими заболеваниями [22, 23].

Сотрудница Республиканского онкологического диспансера Н.П. Мамедова оценила широту распространения этих инфекций у детей с разными ЗО - эти данные она обобщила и представила в форме кандидатской диссертации [23].

Интересными были два наблюдения, которые параллельно проводились в НЦО и в г.Москве в клинике Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина (РОНЦ). Оказалось, что в обоих учреждениях отмечались сходные закономерности в распространении среди ОБ как ВГВ-, так и ВГС-инфекций [24, 25].

К концу первого десятилетия XXI в был накоплен клинический материал, который прямо указывал на то, что ВГС-инфекция, как и ВГВ-инфекция, протекая у ОБ, приобретает вполне конкретное клиническое значение как при РМЖ и РЖ, так и при ЛФ.

Вместе с тем, учитывая увеличение показателей заболеваемости РМЖ и достаточно частое выявление ВГС-инфекции у больных РМЖ была признана целесообразность объективной оценки клинического значения этой инфекции у больных РМЖ. В итоге проведенного наблюдения было установлено, что в части случаев ВГС-инфекция способна негативно влиять на результаты лечения РМЖ и побочные эффекты такого лечения (главным образом, химиотерапии).

Эти данные побудили исследователей изучить возможности лечения гепатита С у больных РМЖ с использованием таргетных противовирусных препаратов [26]. Результаты этого исследования не только послужили основой для подготовки и издания специальных методических рекомендаций по тактике

ведения и лечения больных РМЖ с ВГС-инфекцией, но и легли в основу диссертации сотрудницы отделения маммологии НЦО Т.Н.Мамедовой [27].

Нельзя не отметить и тот факт, что анализ состава популяции ВГС, циркулирующего в Азербайджане, как и определение соотношения между частотой выявления трех генотипов этого вируса были впервые осуществлены с участием сотрудников НЦО [28].

Надо подчеркнуть, что вклад азербайджанских ученых в области изучения проблемы трансфузионных вирусных гепатитов и их клинического значения у ОБ признан в нашей стране. Так, научный руководитель этих исследований академик Д.А.Алиев стал победителем конкурса Топчибашевских чтений (в 2003 г) и удостоился высокой премии имени академика Мирасадуллы Миркасимова Национальной Академии наук (в 2015 г). Приоритет наших ученых был признан и за пределами страны - один из участников этих исследований был удостоен Международной премии А. Куссмауля в Германии (в 2001 г) [29].

**Другие вирусные гепатиты.** Как известно, к середине 90-х гг XX в перечень вирусных гепатитов пополнился несколькими новыми этиологическими формами - гепатитом E (ВГЕ) и гепатитом G (ВГГ), а в самом конце 90-х гг гепатитом TTV и гепатитом SEN. Однако, в тот период сведения о циркуляции этих вирусов на территории Азербайджана отсутствовали [30].

Это побудило азербайджанских исследователей провести наблюдения, специально посвященные поиску этих вариантов вирусных гепатитов. В итоге, в 1998-1999 г среди жителей страны и, в том числе, среди ОБ были выявлены антитела к ВГГ [31, 32]. Однако, к этому моменту в литературе уже появились данные о том, что ВГГ не играет какой-либо роли в патологии человека. Поэтому дальнейшее изучение этого гепатита было признано лишними практической ценности.

Примерно в тот же период было проведено специальное исследование, в котором впервые в крови у жителей Азербайджана был осуществлен поиск ДНК вируса TTV, завершившийся идентификацией этого вируса [33]. Учитывая, что TTV и вирус SEN оказались таксономически весьма близкими, а частота выявления вируса составляла единичные проценты, исследования в этом направлении были признаны нецелесообразными.

Между тем, на повестке оставался вопрос о возможной циркуляции ВГЕ среди населения Азербайджана. В 2000 г сотрудники РСПК, совместно с исследователями из НЦО провели скрининговое тестирование образцов крови доноров и ОБ на маркеры инфицирования вирусами, так называемых, «энтеральных гепатитов» - гепатита A (ВГА) и гепатита E (ВГЕ) и установили, что если антитела к ВГА обнаружались у абсолютного большинства как

доноров крови, так и ОБ, то антитела к ВГЕ выявились лишь у 3% доноров крови и у 4% ОБ [34].

Через 10 лет в ходе аналогичного исследования, при котором в сыворотках крови доноров и ОБ определялись антитела, относящиеся как к IgG, так и к IgM, были получены сходные результаты [35].

Эти факты указывали на то, что ОБ вовлекались в процесс распространения ВГА-инфекции точно так же как и лица из других категорий населения. С другой стороны, было ясно, что ВГЕ-инфекция, не имеющая в нашей стране широкого распространения, у ОБ выявлялась с той же частотой, что и у доноров крови [36, 37].

**Герпетические инфекции.** Первое сероэпидемиологическое исследование, посвященное выяснению широты распространения в Азербайджане герпетических инфекций было осуществлено еще в конце 80-х гг XX в - это исследование было проведено сотрудниками упоминавшейся выше лаборатории НЦО, проводящей исследования на СПИД.

Именно в эту лабораторию были поставлены первые коммерческие тест-системы ИФМ для диагностики инфекций, вызванных вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом цитомегалии (ЦМВ) и вирусом Эпштейна -Барр (ВЭБ).

Используя эти тест-системы, сотрудники лаборатории впервые в нашей стране исследовали на серологические маркеры этих инфекций около тысячи человек, среди которых были как ОБ, так и доноры крови [38]. Полученные результаты показали, что по общему показателю инфицированности (определяемому по частоте выявления «суммарных» антител к каждому из этих вирусов) этими тремя вирусами ОБ не имели существенных отличий от доноров крови. В то же время, среди ОБ достоверно чаще выявлялись случаи течения этих инфекций в репродуктивной форме [39, 40].

В ходе этого наблюдения лица, инфицированные ВПГ и ЦМВ, были исследованы с помощью ряда иммунологических методов. Результаты этого исследования показали, что на фоне развития репродуктивных инфекций, вызванных как ВПГ, так и ЦМВ, как у доноров, так и у ОБ отмечалось учащение случаев обнаружения отклонений определенных иммунологических показателей. Все эти результаты составили основу диссертаций Т.К.Мамедовой, одной из сотрудниц лаборатории экспериментальной терапии [41].

В дальнейшем, в период 2004-2005 гг было проведено аналогичное (но с использованием тест-систем ИФМ на основе моноклональных антител) наблюдение. Полученные тогда данные практически полностью совпали с результатами предыдущего наблюдения [42].

Отметим, что тогда было установлено, что наличие у ОБ ВПГ-инфекции сопровождалось лабораторными

признаками депрессии ряда показателей врожденного иммунитета и, в том числе, отражающих состояние противоопухолевой резистентности [43, 44]. И, наконец, тогда же было показано, что наличие у больных ходжкинской ЛФ репродуктивной ВПГ-инфекции сочеталось с ухудшением непосредственных результатов лечения этих пациентов [45]

Необходимо особо отметить, что на протяжении последних лет в Азербайджане было осуществлено серозидемиологическое исследование, в ходе которого кровь большой группы ОБ (в том числе, больных ЛФ и СЗО) были исследованы на присутствие в ней специфических маркеров пяти герпетических инфекций. В итоге было показано, что частота выявления случаев репродуктивного течения этих инфекций убывала в ряду: ВПГ-инфекция, ВОГ-инфекция, ВЭБ-инфекция и ЦМВ-инфекция. Иначе говоря, было показано, что в репродуктивной форме наиболее часто протекала ВПГ-инфекция [46].

В ходе проспективных клинико-лабораторных наблюдений была документирована способность репродуктивной ВПГ-инфекции у больных ЛФ влиять как на результаты лечения больных ЛФ, так и на частоту побочных эффектов этого лечения [47]. Результаты этих исследований были проанализированы и обобщены сотрудником отделения гематологии НЦО Ю.А.Ахмедов, который на их основе подготовил диссертацию на тему «Оптимизация противоопухолевой и противовирусной терапии больных раком молочной железы, инфицированных вирусом гепатита с».

**Лимфотропная ретровирусная инфекция.** Первая попытка выявления в Азербайджане лимфотропной ретровирусной инфекции (ЛРВИ), вызванной Т-клеточным лимфотропным вирусом (HTLV-1), была предпринята группой российских исследователей из НИИ канцерогенеза

РОНЦ еще в 1997 г. Однако, в этом наблюдении не удалось выявить лиц, серопозитивных в отношении этого вируса [48].

Первые серопозитивные в отношении HTLV-1 лица среди жителей Азербайджана были обнаружены лишь в 2007 г среди больных талассемией и ЛФ в исследовании, проведенном сотрудниками НЦО совместно с сотрудниками НИИ гематологии и переливания крови им.Б.Эйвазова [49]. Однако, ограниченность численности обследованных лиц позволила лишь констатировать факт циркуляции этого вируса на территории нашей страны.

Лишь спустя десятилетие было проведено более масштабное серозидемиологическое наблюдение, в ходе которого на наличие антител к этому вирусу были обследованы более тысячи человек. Согласно результатам этого исследования серопозитивными оказались менее 1% жителей, около полутора процента больных СЗО и почти 3% больных ЛФ [50].

Эти данные позволили прийти к заключению о том, что инфекция, вызванная HTLV-1 для нашей страны не эндемична.

Подводя итоги изложенному, можно говорить о том, что азербайджанские ученые, изучавшие особенности распространения и течения наиболее известных интеркуррентных вирусных инфекций среди ОБ, а также оценившие клиническое значение некоторых из этих инфекций в онкологической клинике за минувшие тридцать лет получили интересные результаты и описали (и, в том числе, впервые) ряд феноменов и закономерностей, раскрывающих специфику этих инфекций у ОБ, как у группы иммунокомпromетированных лиц.

Учитывая, что важнейшие из полученных ими данных были опубликованы не только в Азербайджане, но и за его пределами, можно полагать, что наши соотечественники внесли вполне определенный вклад в развитие науки и совершенствование клинической практики в медицинских учреждениях онкологического профиля.

**Ключевые слова:** интеркуррентная вирусная инфекция, больные раком

## ЛИТЕРАТУРА

1. Əliyev N.N.. Azərbaycanca tibbi profilaktika istiqamətində aparılan tibbi tədqiqatların inkişaf tarixi (19220-2002). Bakı: Nurlan, 2002, s.79-99
2. Гусейнова Р.А. Алиева Ш.М., Мамедов М.К. Темы научно-исследовательских работ, проводимых в Национальном центре онкологии на протяжении 1944-2020 годов.// Азерб. Ж. онкологии, 2020, N.2, с.28-45;
3. Бахшалиева Н.А. К истории развития экспериментальной онкологии в Азербайджане.//Азерб.Ж.онкологии, 1995, N.1-2, с.40-43.
4. Мамедов М.К., Нагиев А.И. Реакция энзимиченных антител в геле./Актуальные вопросы мед. паразитологии и тропической медицины. Баку, 1986, вып.6, с.219-222;
5. Нагиев А.И., Мамедов М.К. Периодатный метод конъюгирования антител с пероксидазой./ Вопросы эпидемиологии, микробиологии и паразитологии. Мат-лы VI съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов Азербайджана. Баку, 1988, с.152-158;
6. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Твердофазный иммуноферментный метод в серологической диагностике. Баку: Знание, 1992, 132с.
7. Рагимов А.А., Гаилов Н.Т. О первом этапе развития лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции в Азербайджане.// Биомедицина, 2003, N.4, с.22-24;
8. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н. О первых серологических исследованиях, проведенных в Азербайджане для диагностики вирусного гепатита В.// Современные достижения азерб. медицины, 2022, N.1, с.16-20;
9. Ахмедова И.Н. Особенности распространения вирусного гепатита В у онкологических больных. Автореф. дисс.... канд. биол. наук.Баку. 1994, 23 с.
10. Рагимова С.Э. Функциональное состояние печени у больных раком молочной железы и его влияние на течение и прогноз этого заболевания. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Баку, 1995, 19с.
11. Оруджев Ш.Г. Эпидемиология рака желудка в г.Баку. Автореф. дисс....канд.мед.наук. Баку, 1997, 20 с;
12. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик,1993, 147 с.
13. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э.



- Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку: Знание, 1996, 99 с.
14. Orujev E., Aliyev J., Mamedov M. Influence of chronic hepatitis B virus infection on prognosis of Hodgkin's lymphoma./ New aspects in hepatology and gastroenterology. Tbilisi, 1998, p.221.
  15. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях.//Мир вирусных гепатитов (М.), 2000, N.5, с.3-5
  16. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Михайлов М.И. Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на эффективность консервативного лечения рака желудка./ Тез.докл. 4-й Росс. научно-практ. конференции. М., 2001,с.79-80.
  17. Oruji R., Giyasbeyli S., Khasiyeva J. et al. Circulation of mutant variant of hepatitis B virus among patients with malignant tumors.// Azerb.J.oncology, 1999, v.5, N.1, p. 95.
  18. Исаева О.В., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Генотипная принадлежность изолятов вируса гепатита В в сыворотках парентерально инфицированных лиц из групп с высоким риском инфицирования.// Современные достижения азерб. медицины, 2011, N.1, с.213-214;
  19. Mamedov M., Sailov M., Gudratov N. et al. Viral hepatitis type B and type C serological markers among patients with acute viral hepatitis and malignant tumours in Azerbaijan Republic. / Hepatitis C virus and its infection. Abst. Europ.Symp. Istanbul, 1993, p.59;
  20. Ахмедова С.Н. Функциональное состояние печени и иммунологическая активность у больных злокачественными и доброкачественными опухолями гениталий. Автореф. дисс....канд.мед.наук. Баку, 2000, 23 с.
  21. Рагимов А.А. Трансфузионные вирусные гепатиты у онкологических больных. Автореф. дисс...канд. мед. наук. Баку, 2005, 22
  22. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Оруджли Р.Н. и др. Результаты консервативного лечения неоперабельного рака желудка у больных, серопозитивных в отношении вируса гепатита С.// Азерб.Ж.онкологии, 2000, N.1-2, с.34-36.
  23. Мамедова Л.П. Функциональное состояние печени и иммунный статус у детей, больных лимфомами и солидными опухолями. Автореф. дисс...канд. мед. наук Баку, 2006, 23 с.
  24. Дадашева А.Э. Особенности распространения вирусов гепатитов В и С среди больных туберкулезом легких, онкологическими заболеваниями и гемодиализных больных. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Москва, 2005, 24 с.
  25. Гиясбейли С.Р. Функциональное состояние печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. Автореф.... дисс. докт. мед. наук. Баку, 2004, 47 с.;
  26. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А. и др. Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2018, N.2, с.24-26;
  27. Мамедова Т.Н. Оптимизация противоопухолевой и противовирусной терапии больных раком молочной железы, инфицированных вирусом гепатита С. Автореф.... дисс. ДФ по медицине. Баку, 2021, 17 с.;
  28. Maharramova N., Mamedova S. Genotypes of HCV identified among seropositive inhabitants of Baku. // Azerb. J. oncology, 2004, N.1, cp.155;
  29. Бахшалиева Н.А. Роль азербайджанских онкологов в изучении трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб.Ж.онкологии, 2003, N.2, с.117-118;
  30. Мамедов М.К. О распространении вирусных гепатитов в Азербайджане.//Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2019, N.1, с.23-27;
  31. Мамедов М.К. Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А. и др. О выявлении антител к вирусу гепатита G в гор. Баку. // Азерб.Ж.онкологии, 1998, N.1, с. 73-74.
  32. Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А., Хасиева Д.Т. и др. Антитела к вирусу гепатита G среди больных злокачественными и доброкачественными опухолями.// Азерб. Ж. онкологии, 1999, N.1, с.68-69.
  33. Rahimov A., Mamedova S. Detection DNA of TTV among healthy blood donors.// Azerb. J. oncology, 2004, N.1, cp.161;
  34. Gaibov N., Rahimov A., Mamedov M. Antibodies to hepatitis viruses A and E among adult inhabitants of Baku.// Azerb. J. oncology, 2001, N.1, p.53;
  35. Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И., Юсифов А.И., Мамедов М.К. Антитела к вирусу гепатита Е у онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2011, N.2, с.112-114;
  36. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П. и др. О серопозитивности онкологических больных разного возраста в отношении вирусов энтеральных гепатитов.// Азерб. Ж. онкологии, 2016, N.1, с.128-129;
  37. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Показатели серопозитивности в отношении вирусов энтеральных гепатитов среди лиц из групп с высоким риском инфицирования вирусами трансфузионных гепатитов.//Современные достижения азерб. медицины, 2020, N.2, с.56-58;
  38. Мамедова Т.К., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Особенности течения герпетической и цитомегаловирусной инфекций у больных злокачественными и доброкачественными опухолями. / Проблемы онкологии и мед. радиологии. Баку, 1991, т.1, с.99-105.
  39. Мамедова Т.К., Мамедов М.К., Гусейнова Р.А. и др. Антитела к вирусу Эпштейна-Барр у больных доброкачественными и злокачественными опухолями.//Проблемы онкологии и мед. радиологии. Баку, 1992, т.2, с. 136-137.
  40. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Гаибов Н.Т., Джавадов С.А. Серологические маркеры инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса у безвозмездных доноров крови и некоторых категорий больных.// Азерб. мед. Ж., 1992, N.3-4, с.22-26;
  41. Мамедова Т.К. Герпетические инфекции у онкологических больных. Автореф. дисс. ... канд. биологических наук. Баку, 1994;
  42. Мамедова Т.К., Хасиева Д.Т., Мамедова С.М., Мамедов М.К. Результаты серологического обследования онкологических больных на маркеры инфицирования вирусами семейства герпеса.// Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.2, с.118-119;
  43. Mamedov M., Zeinalov R., Hasanov N. et al. Herpetic infections and its action to non-specific resistance at oncologic patients.// Azerb. J. oncology, 2004, N.2, p.175-177.
  44. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Гулиева А.А. Субклинические вирусные инфекции как потенциальная причина депрессии неспецифической иммунологической резистентности.// Экоэнергетика (Баку), 2004, N.2, с.24-26.
  45. Мамедов М.К., Фараджев О.Ф. Влияние субклинических инфекций, вызванных вирусами простого герпеса на результаты лечения ходжкинской лимфомы.// Здоровье (Баку), 2005, N.9, с.77-80;
  46. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. // Биомедицина, 2021, N.1, с.13-18;
  47. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Мамедов М.К. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами.// Современные достижения азерб. медицины, 2020, N.3, с.3-5;
  48. Сырцев А.В., Абдуллаев О.М., Галецкий С.А. и др. Обнаружение LTR-последовательностей вируса Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-I) у серонегативных лиц в Азербайджане.//Азерб. мед. Ж., 1997, N.4, с.33-36
  49. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Караева Г.А. и др. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека у здоровых лиц, больных лимфомами, талассемией и ревматоидным артритом.// Азерб. Ж. онкологии, 2008, N.2, с.133-135.
  50. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Джавадзаде С.Н. и др. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана.// Современные достижения азербайджанской медицины, 2017, N.3, с.33-36;

## QALXANABƏNZƏR VƏZİN CƏRRAHİ ƏMƏLIYYATLARINDAN SONRA HİPOKALSEMİYA RİSKİ

A.M.Əliyeva

Milli Onkologiya Mərkəzi. Baş-boyun şişləri şöbəsi. Bakı

### RISK OF HYPOCALCEMIA AFTER SURGICAL OPERATIONS OF THYROID GLAND

A.Aliyeva

To reveal calcium metabolism disorders that frequently occur after thyroid surgery.

**Material and methods:** The study included 2489 patients who underwent thyroid surgery for different diseases and had normal calcium level in peripheral blood at baseline.

**Results:** Based on laboratory data postoperative hypocalcemia was diagnosed in 299 (12.01%) patients. It was not always accompanied by clinical symptoms. Clinical picture depended on degree of hypocalcemia. Symptoms was diagnosed more frequently if calcium concentration was less than 2.1 mmol/l. Clinical manifestations were absent in 64.9% of cases on background of hypocalcemia. Incidence of hypocalcemia was higher after thyroidectomy compared to organ-preserving surgery. Symptoms of hypocalcemia occurred after thyroidectomy only. Casual parathyroidectomy does not always cause hypocalcemia. Only in 6% of patients with hypocalcemia excised parathyroid was identified in specimen. At the same time 3.9% of patients with postoperative normocalcaemia also had excised parathyroids in specimens. Symptoms of hypocalcemia does not always occur at 1 day after surgery. They can appear later, for example at 5 days postoperatively and depend on severity of hypocalcemia. Thyroidectomy has high risk of postoperative hypocalcemia with clinical symptoms (19.6%) that is transient in 12.01% of cases and permanent in 0.92% of patients.

**Keywords:** hypocalcemia, parathyroid glands, thyroidectomy.

**Giriş:** Hipokalsemiyanın etiologiyasında əsasən hipoparatiroidizm, psevdohipoparatiroidizm, vit D defisiti, böyrək xəstəlikləri, bəzən isə magnezium defisiti, kəskin pankreatit, hipoproteinemiya, “ac sümük” sindromu (paratiroidektomiya, böyrək transplantasiyası) rolu qeyd olunur. Hipoparatiroidizm hipokalsemiya və hiperfosfatemiya ilə xarakterizə olunur ki, o da nəticədə xroniki tetaniyaya gətirib çıxarır. [1]

Paratiroidhormon (PTH) çatışmazlığı paratiroid vəzilərinin tireoidektomiya zamanı onların bir neçəsinin təsadüfən çıxarılmasından və ya zədələnməsindən sonra baş verir. Total tireoidektomiyadan sonra keçici hipoparatiroidizm tez-tez rast gəlinir, lakin daimi PTH çatışmazlığı (əməliyyat təcrübəli cərrah tərəfindən aparılırsa) halları 3%-dən də aşağıdır. Hipokalsemiya simptomları adətən əməliyyatdan 24-48 saat sonra baş verir, lakin aylar və ya illərlə davam edə bilər. PTH çatışmazlığı daha tez-tez xərçəng diaqnozlu xəstələrdə total tireoidektomiyadan sonra və ya paratiroid vəzilərinə aparılan əməliyyatlar (subtotal və ya total paratiroidektomiya) nəticəsində inkişaf edir. [1, 23]

Son illərdə tireoidektomiya qalxanabənzər vəzinin xəstəlikləri zamanı müxtəlif həcmli cərrahi müdaxilələr arasında əsas yeri tutur. Hal-hazırda bu əməliyyat cərrahlərin əksəriyyəti tərəfindən diffuz toksiki ur üçün yeganə əsaslandırılmış cərrahi müdaxilə kimi qəbul edilir ki, bu da optimal uzunmüddətli nəticələr verir. Tireoidektomiya qalxanabənzər vəzinin əvvəllər geniş yayılmış subtotal rezeksiyası əvəzinə, multinodulyar proliferasiya edən kolloid zob üçün daha çox icra edilir

[2-5, 21, 25]. Bir çox cərrah və onkoloq tireoidektomiya ilə yanaşı olaraq sentral limfdisseksiyanı differensial tireoid xərçəngi üçün seçim əməliyyatı hesab edir [6, 7, 12, 17, 18, 20]. Bununla belə, belə bir əməliyyat hələ də yüksək ağırlaşma riski ilə əlaqələndirilir –nəinki səs və tənəffüs funksiyasının pozulması ilə deyil (indi demək olar ki, bütün cərrahlər əməliyyat zamanı qayıdan qırtlaq sinirinə nəzarət edirlər), əsasən travma nəticəsində əməliyyatdan sonrakı hipokalsemiya ilə əlaqələndirirlər. Ədəbiyyata görə, tireoidektomiyadan sonra müvəqqəti hipokalsemiyanın nisbəti 30% -ə çatır (bəzən artıq olur) [8, 11, 13] və hipoparatiroidizmin daimi forması, bir çox mərkəzlərdə aparılan tədqiqatların nəticələrinə görə, 10,5% [22] tezliyi ilə müşahidə olunur.

Bəzi müəlliflərə görə Tireoidektomiya -postoperativ hipokalsemiya riskinin yüksək olduğunu kliniki təzahürlərlə göstərən, 15,5% hallarda keçici HK, 4,1% hallarda isə daimi HK xarakter daşıyan əməliyyatdır. [15]

Amerika Tireoid Assosiasiyasının təqdimatına görə əməliyyatdan əvvəl vitamin D (VitD) azlığı, qalxanabənzər vəzi karsinomalı xəstələrdə tireoidektomiya və sentral limfdisseksiyadan sonra hipokalsemiya (HK) riskini artırır. Ona görə də, əməliyyatdan əvvəl Vit D azlığının korreksiya etməklə, kliniki olaraq əməliyyatdan sonra HK riskini minimuma endirmək olar. [16, 23, 24]

Keçmişdə tədqiqatlar zamanı Vit D defisiti olan xəstələrdə, diffuz toksiki ur və çoxdüynlü ur diaqnozu ilə tireoidektomiya cərrahi əməliyyatı olan xəstələrdə HK olduğu alimlərin diqqətini çəkmişdir. Məlum oldu-

ğu kimi, paratireoid vəzləri kalsium səviyyəsini kontrol edir, Vit D3 kalsiumun hüceyrələrdə sekresiyasını və proliferasiyasını təmin edir. Vit D defisitli xəstələrdə bağırsaqlardan kalsiumun absorpsiyası azalır, sümüklərdən rezorbsiyası artır. Ona görə də əməliyyatdan əvvəl Vit D defisiti olan xəstələrdə, əməliyyatdan sonra hipokalsemiya aqressiv kliniki əlamətlərlə təzahür edir. [12, 17]

Kalsium mübadiləsinin pozulması və hipokalsemiyanın klinik təzahürləri orqanizmdə ciddi dəyişikliklərə səbəb olur və əməliyyat olunan xəstələrin həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.

**Hipokalsemiyanın klinik təzahürləri:** Nevroloji əlamətlər: Bel və ayaq əzələlərində tez tez spazm baş var. Gizli hipokalsemiya uzun müddət davam etdikdə yüngül diffuz ensefalopatiyaya səbəb ola bilər və gələcəkdə səbəbi açıqlanmayan demans, depressiya və ya psixozu olan xəstələrdə hipokalsemiyadan şübhələnməlidir. [19, 21] Nadir hallarda optik sinirin məməcüyünün ödemi qeyd olunur.

Plazmada kalsium səviyyəsinin  $< 7$  mq/dL ( $< 1,75$  mmol/L) olduğu hallarda, ağır hipokalsemiya, hiperrefleksiya, tetaniya, larinqospazm və ya ümumiləşdirilmiş qıcolmalar müşayiət oluna bilər.[9]

Tetaniya adətən ağır hipokalsemiya ilə əlaqələndirilir. Tetaniya aşağıdakı simptomlarla xarakterizə olunur:

- Dodaqların, dilin, əl və ayaq barmaqlarının paresteziyası
- Uzun və çox ağrılı ola bilən karpopedal spazm
- Əzələlərdə ağrılı ağrılar
- Üz əzələlərinin spazmı

Tetaniya ya açıq formada spontan simptomlarla özünü göstərə bilər, ya da yalnız təkanverici manipulyasiyaların köməyi ilə aşkar edilən gizli formada ola bilər. Gizli tetaniya adətən qan zərdabında kalsiumunun daha kiçik azalması ilə baş verir; 7-8 mq/dL (1,75-2,20 mmol/L).

Latent variant tetaniyanı xəstənin çarpayısının yanında asanlıqla aşkar etmək olar, onda Xvostek və Trusso simptomlarına səbəb olur.

Xvostek simptomu üz sinirinin bölgəsində (dərhal xarici eşitmə kanalının qarşısında) yüngül tıqqıltı ilə üz əzələlərinin qeyri-iradi bükülməsidir. O, sağlam insanların  $\leq 10\%$ -də və kəskin hipokalsemiyalı insanların əksəriyyətində olur, lakin xroniki hipokalsemiyada çox vaxt yoxdur.

Trusso simptomu 20 mm Hg-ə qədər şişirdilmiş turniket (jqut) və ya tonometr manjeti ilə qola qan tədarükünün azalması səbəbindən baş verən bilən spazmıdır. Yüksək sistolik qan təzyiqində manjet 3 dəqiqə qolun üstündə saxlanılır. Trusso əlaməti həmçinin alkaloz, hipomaqniemiya, hipokalsemiya və hiperkalsemiyada və müəyyən edilmiş elektrolit pozğunluğu olmayan insanların təxminən 6% -də baş verir.

Xroniki hipokalsemiya zamanı xəstələrdə quru və qabarıq dəri, kövrək dırnaqlar və sərt saçlar kimi digər təzahürlər də olur. Candida infeksiyaları bəzən inkişaf edir (xüsusilə idiopatik hipoparatiroidizmdə yaygındır). Uzun müddətli hipokalsemiya ilə katarakt da qeyd olunur və serumda kalsium səviyyəsinin düzəldilməsi onun repressiyasına səbəb olur.

**Hipokalsemiyanın diaqnostikası:** Xarakterik nevroloji təzahürləri və ya ürək aritmiyası olan xəstələrdə hipokalsemiyadan şübhələnmək olar, daha çox təsadüfən aşkar edilir. Qan zərdabında ümumi kalsium konsentrasiyası  $< 8,8$  mq/dL ( $< 2,2$  mmol/L) olduqda hipokalsemiya diaqnozu qoyulur. [14, 15]

Bununla belə, aşağı plazma protein səviyyələrində yalnız ümumi serum kalsiumu və ionlaşmamış serum kalsiumu azaldığından, ionlaşmış kalsium səviyyəsi albumin konsentrasiyasından hesablanır.

İonlaşmış kalsiumun səviyyəsinin azalmasından şübhələnsinizsə, serumda ümumi kalsiumun konsentrasiyası normal olsa belə, ionlaşmış kalsium ölçülməlidir. Serum ionlaşmış kalsium  $< 4,7$  mq/dL ( $< 1,17$  mmol/L) aşağıdır. [24, 26 ]

Şiddətli hipokalsemiya EKQ dəyərlərinə təsir göstərə bilər. Bu adətən QTc və ST intervallarının uzanması kimi ifadə edilir. Repolarizasiyada dəyişikliklər də baş verə bilər, məsələn, pik və ya T dalğasının inversiyası. EKQ bəzi hallarda ağır hipokalsemiyadan əziyyət çəkən xəstələrdə aritmiya və ya blokada şəklində özünü göstərə bilər.

Hipokalsemiyanın müalicəsi:

- Tetaniya üçün - kalsium preparatları venadaxili
- Əməliyyatdan sonrakı hipoparatiroidoz üçün, oral kalsium preparatları
- Xroniki hipokalsemiya, kalsium və D vitamini üçün ağızdan

**Tədqiqatın məqsədi:** qalxanabənzər vəzin əməliyyatlarından sonra tez-tez müşahidə olunan kalsium mübadiləsi pozğunluqlarını müəyyənləşdirməkdir.

**Material və üsullar:** Əməliyyatdan sonrakı hipokalsemiyanı aşkar etmək üçün, əməliyyatdan əvvəl periferik qanda kalsium səviyyəsi normal olan, qalxanabənzər vəzin müxtəlif xəstəlikləri diaqnozu ilə üzrə əməliyyat olunmuş 2489 xəstə müayinə olunub.

**Nəticələr:** Milli Onkologiya Mərkəzində 2015-2020-ci illər ərzində 2489 xəstədə qalxanabənzər vəzin cərrahi əməliyyatları aparılmışdır. Həmin xəstələrin 1536 nəfərində qalxanabənzər vəzin karsinoması, 953 nəfərində isə qalxanabənzər vəzin xosxassəli şişləri diaqnozu təyin olunmuşdur. Laborator tədqiqatlara görə 299 (12.01%) xəstədə müvəqqəti HPT, 23(0.92%) xəstədə isə daimi HPT rast gəlinmişdir.

Kalsium səviyyəsinin azalması həmişə klinik olaraq özünü göstərmir və simptomların şiddəti qanda kalsium konsentrasiyasının azalma dərəcəsiindən asılıdır. Klinik təzahürlər qanda kalsiumun konsentrasiyası 2,1 mmol/l-dən (norma 2.20 mmol/L) aşağı olduqda daha çox müşahidə edilirdi. 36,9% hallarda laboratoriya üsulu ilə aşkar edilən hipokalsemiyanın klinik təzahürləri yox idi.

Tiroidektomiya (31,2%) ilə müqayisədə, orqan qoruyucu əməliyyatlarda (hemitireoidektomiya) (5,8%) hipokalsemiya tezliyi daha aşağı olmuşdur. Qanda kalsiumun səviyyəsinin azalmasının klinik təzahürləri yalnız tireoidektomiyadan sonra müşahidə edilmişdir. Hipokalsemiyalı xəstələrdə çıxarılan paratireoid vəzi yalnız 6% hallarda cərrahi preparatlarda aşkar edilmişdir. Digər tərəfdən, əməliyyatdan sonrakı normokalsemiya olan xəstələrdə, 3,9% hallarda, cərrahi preparatlarda rezeksi-

ya edilmiş paratiroid vəziləri də var. Hipokalsemiyanın klinik simptomları bəzən əməliyyatdan sonra 1-ci gündə mütləq görünür. Hətta gec, əməliyyatdan sonra 5 günə qədər də inkişaf edə bilər və kalsium səviyyəsinin tədricən azalmasından asılıdır. [19]

**Tədqiqatın məqsədi:** Qalxanabənzər vəzi cərrahi əməliyyatlarından sonra tez-tez müşahidə olunan kalsium mübadiləsi pozğunluqlarını müəyyən etməkdir.

**Material və metodlar:** Əməliyyatdan sonrakı hipokalsemiyanı aşkar etmək üçün, əməliyyatdan əvvəl periferik qanda kalsiumu normal səviyyədə olan, müxtəlif qalxanabənzər vəzi xəstəlikləri diaqnozu ilə cərrahi əməliyyat olunmuş 2489 xəstə üzərində tədqiqat aparılmışdır.

**Nəticələr:** Laborator tədqiqatlara görə, 299 (12.01%) xəstədə əməliyyatdan sonra hipokalsemiya aşkar edilmişdir. Qanda kalsium səviyyəsinin azalması həmişə klinik olaraq özünü göstərmir, simptomların şiddəti qanda kalsium konsentrasiyasının azalma dərəcəsi ilə uyğundur. Klinik təzahürlər qanda kalsium konsentrasiyası 2,1 mmol/L-dən aşağı olduqda daha çox müşahidə edilir. 64,9% hallarda laboratoriya üsulu ilə hipokalsemiya aşkar olunsada, klinik təzahürləri qeyd edilməmişdir. Tireoidektomiyadan sonra (31,2%) orqan qoruyan əməliyyatlarla (5,8%) müqayisədə hipokalsemiya tezliyi daha yüksək olmuşdur. Qanda kalsiumun səviyyəsinin azalmasının klinik təzahürləri yalnız tireoidektomiyadan sonra müşahidə edilmişdir. Hipokalsemiyanın səbəbi həmişə paratiroid vəzilərinin təsadüfən çıxarılması deyil. Hipokalsemiyalı xəstələrdə çıxarılan paratiroid vəzi yalnız 6% hallarda cərrahi preparatlarda aşkar edilmişdir. Digər tərəfdən, əməliyyatdan sonrakı normokalsemiya olan xəstələrdə, 3,9% hallarda cərrahi preparatlarda rezeksiya edilmiş paratiroid vəziləri də var. Hipokalsemiyanın klinik simptomları əməliyyatdan sonra 1-ci gündə mütləq görünür. Onlar çox gec, əməliyyatdan 5 günə qədər inkişaf edə bilər və kalsium səviyyəsində mütərəqqi azalmadan asılıdır. Tireoidektomiya kliniki təzahürlərlə postoperativ hipokalsemiya (19,6%) riskinin yüksək olduğu, 12,01% hallarda müvəqqəti, 0,92% hallarda isə daimi xarakter daşıyan əməliyyatdır.

**Açar sözlər:** hipokalsemiya, paratiroid vəzi, tireoidektomiya.

## ƏDƏBİYYAT

1. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery. // *Surgery*, 2002; v 131, p.515-520.
2. Agarwal G., Agarwal V. Is total thyroidectomy the surgical procedure of choice for benign multinodular goiter? An evidence-based review. // *World J. Surg.*, 2008, v. 32, p.1313-1324.
3. Annerbo M., Stalberg P., Hellman P., Management of Grave's disease is improved by total thyroidectomy. // *World J. Surg.*, 2012, v.36, p.1943-1946.
4. Barczynski M., Konturek A. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular nontoxic goiter. // *World J. Surg.*, 2010, v.34, p.1203-1213.
5. Bostrom S., Richards M. Total thyroidectomy is the preferred treatment for patients with Grave's disease and thyroid nodule. // *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2007, v.136, p.278-281.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Герасимов Г.А., Гринева Е.Н., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Бельцевич

- Д.Г., Свириденко Н.Ю., Трошина Е.А., Петунина Н.А., Мазурина Н.В., Гарбузов П.И., Румянцев П.О., Ильин А.А., Артемова А.М. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба. // *Проблемы эндокринологии*, 2005, №5, с. 40-42
7. Cooper D., Doherty G., Haugen B., Kloos R., Lee S., Mandel S., Mazzaferri E., McIver B., Sherman S., Michael R. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. // *Thyroid*, 2006, v.16, p.1-33.
8. Lazard D., Godiris-Petit G., Wagner I., Sarfati E., Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. // *World J. Surg.*, 2012, v.36, p.2590-2597.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008, с. 767-773.
10. Pfeleiderer A., Ahmad N., Draper M. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcemia in patients having completion and total thyroidectomies. // *Ann. R. CollSurg. Engl.*, v. 91, p.140-146.
11. Cooper D., Doherty G., Haugen B., Kloos R., Lee S., Mandel S., Mazzaferri E., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S., Steward D., Tuttle R. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. // *Thyroid*, 2009, v.19, p.101-129
12. Pradeep P., Ramalingam K. Postoperative PTH measurements is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. // *World J. Surg.*, 2014, v.38, p. 564-567
13. Tredici P., Grosso E., GiBelli B. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. // *Acta. Otorhinolaryng. Ital.*, 2010, v.31, p.144-148.
14. Khan M., Waguespack S., Hu M. Medical management of post-surgical hypoparathyroidism. // *Endocr. Pract.*, 2011, v.17, p.18-25.
15. Marx S. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. // *N. Engl J. Med.*, 2000, v. 343, p.1863-1875.
16. Bellantone R., Lombardi C., Raffaelli M. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? // *Surgery*, 2002, v.132, p.1109-1113
17. Erbil Y., Barbaros U., Temel B. The impact of age, vitamin D3 level and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. // *American J. Surg.*, 2009, v.197, p.439-446.
18. Попов О.С., Лян Н.И., Ларионов М.М. и др. Послеоперационный гипопаратиреоз и новый способ его профилактики. // *Вестник ЮУрГУ*, 2010, №24, с.88-90.
19. Grodski S., Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. // *World J. Surg.*, 2008, v.32, p.1367-1373.
20. Tredici P., Grosso E., GiBelli B. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. // *Acta. Otorhinolaryng. Ital.*, 2010, v.31, p.144-148.
21. Snook K., Med B., Stalberg P. Recurrence after total thyroidectomy for benign multinodular goiter. // *World J. Surg.*, 2007, v.31, p.593-598.
22. Thomusch O., Sekulla C., Dralle H. Is primary total thyroidectomy justified in benign multinodular goiter? Results of a prospective quality assurance study of 45 hospitals offering different levels of care. // *Chirurg.*, 2003, v.74, p. 437-443.
23. Wilhelm S., McHenry C. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Grave's disease in the United States. // *World J. Surg.*, 2010, v.34, p.1261-1264.
24. Roh J., Park C. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. // *Head Neck*, 2006, v. 28, p. 990-997.
25. Sanabria A., Dominguez L., Vega V. et al. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. // *Int. J. Surg.*, 2011, v.9, p.46-51.
26. Melville N. (2014). Vitamin D supplements for hypocalcemia in thyroid cancer. // *Medscape*, 2006, v.17, p.69-78.

# KƏSKİN LİMFOBLAST LEYKOZLU UŞAQLARDA KONSOLIDASIYA ETAPINDA TOKSİKİ HEPATİTİN GEDİŞİ VƏ MÜALİCƏ TAKTİKASI

*M.S.Babayev A.M.Əhmədova*  
*Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## THE COURSE OF TOXIC HEPATITIS AT THE STAGE OF TREATMENT CONSOLIDATION ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

*M.Babayev, A.Ahmadova*

Toxic hepatitis occupies a special place among the complications of chemotherapy in the treatment of patients with acute leukemia. The research work we have presented is devoted to studying the frequency of toxic hepatitis and the choice of treatment tactics for children who are at the stage of consolidating acute leukemia. The study group included 110 children from both sexes who reached complete remission after a course of induction. The age of the patients ranged from 1 to 15 years.. The treatment was carried out according to the Moscow-Berlin-2015 program, where the consolidation phase was composed of 3 courses of 8 weeks. The severity of toxic hepatitis was predetermined by its criteria.

According to the data obtained, 81 patients had toxic hepatitis (73.6%). In mild form it was noted in 46 children (56.7%), in moderate severe in 31 (38.4%), and in severe in 4 children (4.9%).

In the mild form of hepatitis from the intravenous use of i/v Riboxin + Aevin per oral against the background of ongoing chemotherapy, a positive effect was obtained. In the moderate form, intravenous administration of ademethionine (Heptral / Legend) in the form of monotherapy proved to be more effective. In 4 patients, during the transition to a severe form in the last course of consolidation, along with adenomethionine preparations, intravenous Riboxin + per oral Aevit and enhanced detoxification therapy were prescribed, which led to a complete recovery.

After the treatment of toxic hepatitis, all patients with moderate and severe form, for the purpose of prevention, was prescribed combination therapy with Ursobil + Aevit + Lipoic acid, which gave a long-term positive effect.

At the stage of consolidation, the principle of treatment of toxic hepatitis in all cases is over, the mortality rate has been 0%.

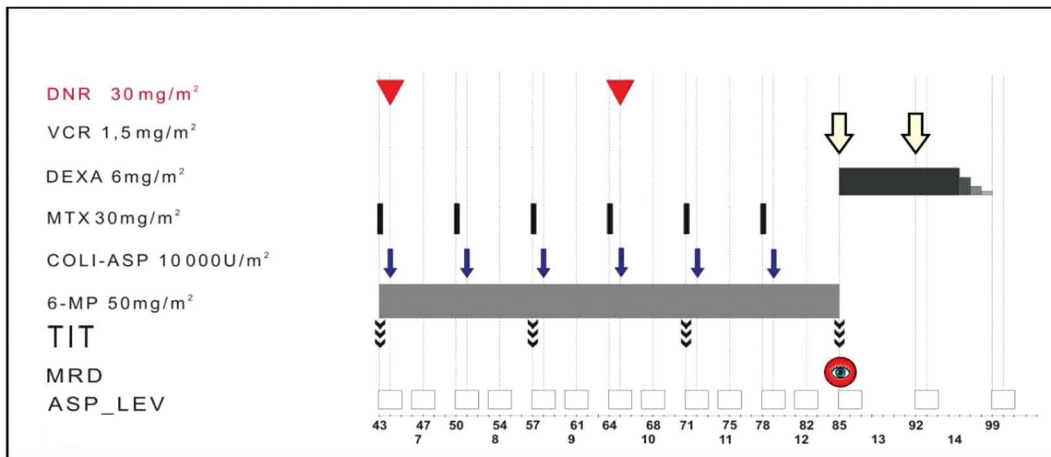
**Key words:** children, acute leukemia, toxic hepatitis.

Kəskin limfoblast leykoz qanyaradıcı sistemin onkoloji xəstəliyidir. Bütün onkoloji xəstəliklərdə olduğu kimi kəskin leykozun da müalicəsində əsas istinad nöqtəsi kimya terapiyadır. Bu müalicə xəstəliyin ilk günündən başlayaraq son sağalma gününədək davam edir (1,2,3). İki il və bəzən daha uzun müddət qəbul edilən kimya terapiya onkoloji hüceyrələri məhv etməklə yanaşı orqanizmdə müxtəlif orqanlara da toksiki təsir göstərir. Bu orqanların içində ən çox zədələnmə halı qara ciyər ilə bağlı olur. Kimya terapiyanın müddəti və intensivliyini artdıqca qara ciyərin zədələnmə riski daha da artır (5,7). Bu isə müalicənin gedişində məcburi fasilələrin yaranmasına, son nəticədə isə leykozun sağalma şansının azalmasına səbəb olur. Bu səbəbdən qara ciyərin toksiki zədələnməsinin aşkarlanması, ağırlıq dərəcəsinin təyin edilməsi və effektiv müalicə taktikasının seçilməsi hər zaman aktual olaraq qalır (4,6,8). Deyilənləri nəzərə alaraq son illərdə biz apardığımız tədqiqat işini məhz bu istiqamətə yönəlmişik. Tədqiqat işimiz bir neçə mərhələyə bölünmüşdür. Hazırkı mərhələ müalicənin konsolidasiya etapında qara ciyərlə bağlı toksiki zədələnmələrin öyrənilməsinə həsr edilmişdir.

**Tədqiqatın məqsədi:** Aparılan elmi-tədqiqat işinin məqsədi kəskin limfoblast leykozlu uşaqlarda müalicənin konsolidasiya etapında toksiki hepatitin rast gəlmə tezliyinin, gedişinin, ağırlıq dərəcəsinin öyrənilməsi və müalicə taktikasının seçilməsidir.

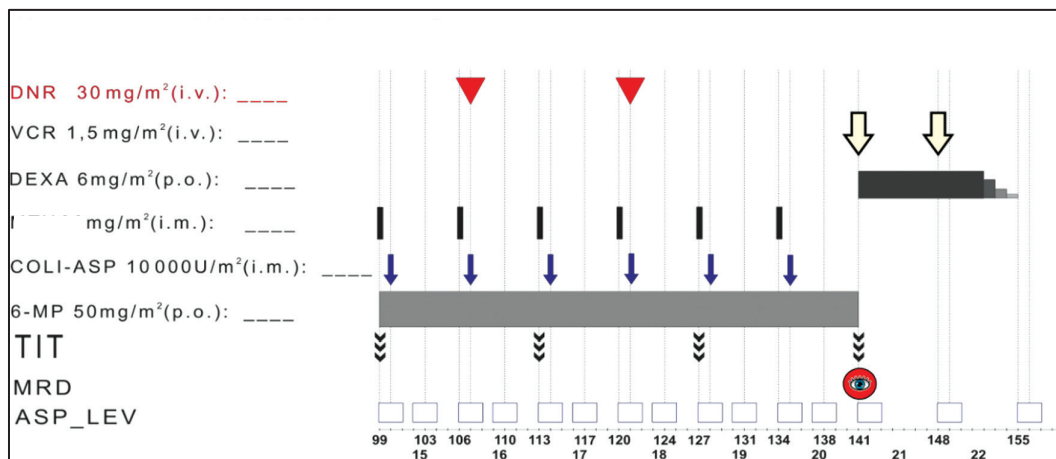
**Material və metodlar:** Tədqiqat Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzinin uşaq bölməsində aparılmışdır. Tədqiqat qrupuna 110 xəstə daxil edilmişdir. Bu xəstələrin hər biri bundan öncəki induksiya kursunu tam remissiya ilə başa çatdırmışdır. Xəstələrdən 56-sı oğlan, 54-i qız olmuşdur. Xəstələrin yaş həddi 1-15 yaş arası olmuşdur. Xəstələr Bakı şəhərindən və Respublikanın regionlarından olmuşdular.

Müalicə ALL MB-2015 proqramının B və T İmRG qolları üzrə aparılmışdır. Proqramın konsolidasiya etapu 3 protokoldan ibarətdir. Hər protokol 8 həftədən ibarətdir ki, onun da ilk 6 həftəsi Daunorubisin + Metotreksat + 6-Merkaptopurin birləşməsi və son 2 həftəsi - induksiya kursu, Vinkristin + Deksametazonrein kombinasiyasından ibarətdir. Protokollar arasındakı fərq sitostatik preparatların yeridilmə vaxtından, sayından və likvorun sanasiya tezliyindən asılıdır (Protokol 1,2,3).

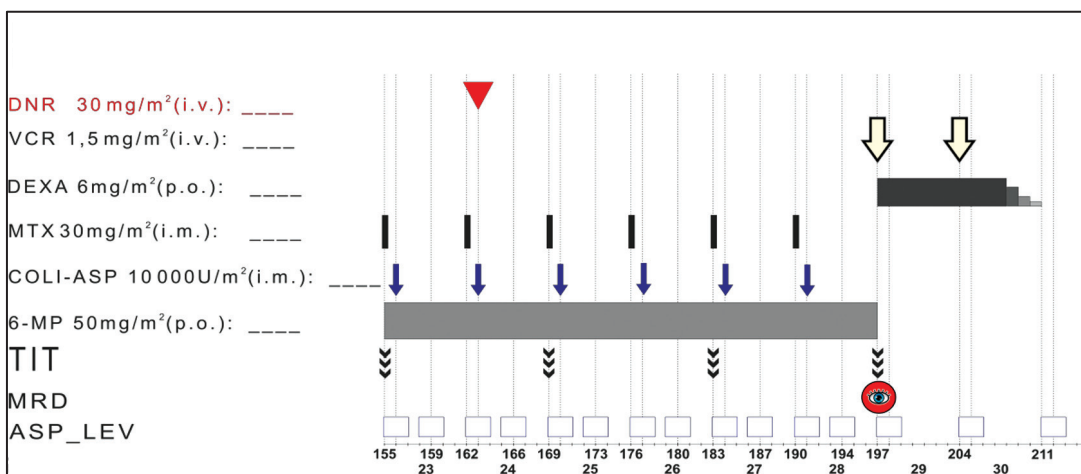


DNR-Daunorubisin, VCR -Vinkristin, DEXA – Deksmetazon, COLI ASP – L -Asparginaza, 6 mp-6 merkaptopurin, BMP -Sümük iliyininpunksiyası, TİT – beyin onurğa kanalının punksiyası.

**Protokol 1. ALL – MB 2015 B qrup. Konsolidasiya 1**



**Protokol 2. ALL – MB 2015 B qrup. Konsolidasiya 2**



**Protokol 3. ALL – MB 2015 B qrup. Konsolidasiya 3**

Müalicə müddətində aşağıdakı müayinə metodlarından istifadə edilmişdir:

Qanın ümumi analizi (QÜA).

Sümük iliği morfoloji müayinəsi.

Qanın biokimtəvi müayinəsi: transaminaza – ALT, AST, qamma qlütamin transferaza – QQT, bilirubin.

Qanın hepatit virusları üzrə seroloji müayinəsi (hepatit B, C).

Qarın boşluğu orqanların USM.

Xəstələrdə toksiki hepatit aşkara çıxarıldıqdan sonra onun ağırlıq dərəcəsi təyin edilmişdir. Bunun üçün obyektiv, subyektiv və laborator göstəricilər əsas götürülmüş və bu göstəricilərə görə 3 ağırlıq dərəcəsi təyin edilmişdir (cədvəl 1)

Cədvəl 1. Kəskin limfoblast leykozlu xəstələrdə hepatitin ağırlıq dərəcəsinin göstəriciləri

Ağırlıq dərəcəsi	Obyektiv və subyektiv göstəricilər	Laborator göstəricilər
<b>1-ci dərəcə (Yüngül forma)</b>	Xəstənin ümumi vəziyyəti pozulmamışdır, iştah zəifliyi, yemək iyinə ikrah hissi (ilk 3 – 5 gün müddətində), qara ciyər nahiyəsində ağırlıq, qara ciyər ilkin ölçülərdə qalır və ya 2sm-ə qədər böyümüşdür	ALT: 41 - 100mkm/l, AST: 35 - 100 mkm/l, QQT: 61-90 mkm/l), Bilirubin: 17,1 mkm/l və yüksək
<b>2-ci dərəcə (Orta ağır forma)</b>	Ümumi əhvalın pozulması, iştah zəifliyi, yemək iyinə ikrah hissi, ürək bulanmaya müyillik (ilk 5-7 gün müddətində), qara ciyər nahiyəsində ağırlıq, qara ciyərin ölçülərinin 4sm-ə qədər böyüməsi	ALT: 100 - 200mkm/l, AST: 100 - 200mkm/l, QQT: 90 - 150mkm/l Bilirubin: 17,1mkm/l və yüksək
<b>3-cü dərəcə (Ağır forma)</b>	Əhvalın pozulması, iştahsızlıq, yemək iyinə ikrah hissi, ürək bulanma, qusma hissənin olması (ilk 14 gün müddətində və daha artıq), palpasiyada qara ciyər nahiyəsində ağırlıq və ya ağrıların olması, qara ciyərin ölçülərinin 4-6 sm böyüməsi	ALAT: 200mkm/l - dən yuxarı, AST: 200mkm/l - dən yuxarı, QQT: 150mkm/l), Bilirubin: 17,1 mkm/l və yüksək

Bu bölgüdən əlavə 1 qrup da müəyyənləşdirilmişdir - Hepatoloji sağlam qrup. Bu qrupa bütün klinik və laborator göstəriciləri norma daxilində olan xəstələr daxil edilmişdir.

**Nəticələr və Müzakirələr.** Birinci konsolidasiyanın ilk 4 həftəsinə qədər müalicənin gedişində hər hansı hepatoloji problem qeyd edilməmişdi. 4-cü həftədə 16 xəstədə hepatit yüngül formada müşahidə edilmişdir. 5-ci həftədə daha 6 xəstədə yüngül toksiki hepatit aşkarlanmışdır. Xəstələrə müalicə məqsədiylə v/d Riboksin + per os Aevit kombinasiyası 7-14gün müddətində təyin edilmiş və yanaşı olaraq kimya terapiya davam etdirilmişdir. Müalicə fonunda adı çəkilən 22 xəstənin 17-ində vəziyyət stabilləşmiş, 5 xəstədə isə yeddinci həftədən başlanan reinduksiya fonunda hepatit daha da ağırlaşaraq orta ağır formaya keçmişdir. Bu xəstələrdə kimya terapiya dayandırılmışdır. Xəstələrə adeometionin tərkibli Heptral və ya Leqend preparatları monoterapiya kimi v/d təyin edilmişdir. 8-12 günlük müalicə fonunda hepatitin inkişafı dayanmış, klinik – laborator göstəricilər tədricən bərpa olmuş və kimya terapiya davam etdirilmişdir (Cədvəl 2).

İkinci konsolidasiyada müalicənin 3 – 6-cı həftələrində ilkin olaraq 21 xəstədə toksiki hepatit yüngül formada təzahür etmişdir. Polikimya terapiya davam etdirilməklə təyin olunan hepatoprotektor müalicəsi (v/d Riboksin + Aevit per os 7-14gün) 15 xəstədə simptomların ötməsinə imkan vermişdir. Ancaq 6 xəstədə reinduksiya fonunda hepatitin inkişaf edərək orta ağır dərəcəyə çatması müşahidə edilmişdir. Bu xəstələrdə kimiyaterapiyaya fasilə verilməklə hepatoprotektor müalicə adiometionin preparatları (Heptral, Leqend) ilə aparılmışdır. 8 – 12 günlük belə müalicə fonunda hepatit simptomları səngiyərək ötmüş və PXT bərpa edilmişdir. Bundan sonra profilaktik olaraq xəstələrə per oral Ursobil + Aevit+Lipoy turşusu kombinasiyası təyin edilib. 3-4 həftəlik təyin edilmiş bu müalicə davamlı effekt vermişdir (Cədvəl 3).

Üçüncü konsolidasiyada 38 xəstədə müalicənin gedişində toksiki hepatit yüngül formada prezentasiya etmişdir. Xəstələrə v/d Riboksin + per os Aevit kombinasiyası təyin edilib. 13 xəstədə konsolidasiyanın orta periodunda (2 – 5-ci həftələr) müşahidə edilən bu vəziyyət tam sağalma ilə bitmişdir.

Cədvəl 2. Birinci konsolidasiyanın göstəriciləri

Rast gəlmə vaxtı (həftə)	Xəstə sayı	Forma	Müalicə	Nəticə		Müalicə (orta ağır forma)	Nəticə	Profilaktika
3 - 6	21	Yüngül	Riboksin v/d + Aevit peros (7-14gün)	Sağalma 15 x	Orta ağıra keçid 6 x	Ademrtionin v/d 8-12 gün	Sağalm	Ursobil + Aevit + Lipoy turşusu (3 – 4 həftə)

Cədvəl 3. İkinci konsolidasiyanın göstəriciləri

Rast gəlmə vaxtı (həftə)	Xəstə sayı	Forma	Müalicə	Nəticə		Müalicə (orta ağır forma)	Nəticə	Profilaktika
3 - 6	21	Yüngül	Riboksin v/d + Aevit peros (7-14gün)	Sağalma 15 x	Orta ağıra keçid 6 x	Ademrtionin v/d 8-12 gün	Sağalm	Ursobil + Aevit + Lipoy turşusu (3 – 4 həftə)

Qalan 25 xəstədə aparılan müalicə effektiv olmuş və dərinləşərək orta ağır formaya keçmişdir. Bu əsasən konsolidasiyanın 6 – 7-ci həftələrində reinduksiyanın başlanması fonunda baş vermişdir. Həmin xəstələrdə PXT dayandırılmışdır. Xəstələrin 21-də v/d adiometionin təyini fonunda hepatit simptomları azalmağa başlamış və 10 – 14 gün ərzində tam ötmüşdür. Ancaq 4 xəstədə hepatit inkişaf edərək ağır forma almışdır. Bu xəstələrdə hepatit bundan öncə də yüngül və ya orta ağır formalarda müşahidə edilmişdi. Müalicə məqsədi ilə v/d Цефтрал + Рибоксин + per oral Аевит в янашы олараг эцьяндирилмиш дезинтоксикацион терапия тəyin edilmişdir. Müalicə 12-14 gün davam etmiş və sağalma ilə nəticələnmişdir (Cədvəl 4). Bundan sonra PXT davam etdirilmiş və yanaşı olaraq Ursobil + Aevit+ Lipoy turşusu profilaktik məqsədlə verilmişdir.

patitin yüngül formasında belə güclü hepatoprotektorlardan (adeometionin) istifadə edilməsi hesabına müsbət effekt almaq mümkün olmuşdur.

Toksiki hepatitin təkrarlanan gedişində ağırlıq dərəcəsi asılı olmayaraq kimyaterapiyanın dayandırılması, geniş spektrli hepatoprotektor terapiyanın təyin edilməsi müsbət nəticə vermişdir.

Toksiki hepatitin aktiv müalicəsindən sonra təyin olunmuş kombinasiyalı profilaktik medikamentoz terapiya (Ursobil + Aevit+Lipoy turşusu) müsbət nəticə vermişdir.

Konsolidasiya etapında toksiki hepatit bütün hallarda sağalma ilə bitmişdir, ölüm faizi 0% olmuşdur.

**Açar sözlər:** uşaq, kəskin leykoz, toksiki hepatit.

Cədvəl 4. Üçüncü konsolidasiyanın göstəriciləri

Rast gəlmə vaxtı (həftə)	Xəstə sayı	Forma	Müalicə	Nəticə		Orta ağır Müalicə	Nəticə		Ağır forma Müalicə -
				Sağalma	Orta ağır		Sağalma	Ağır	
2 - 7	38	Yüngül	Riboksin v/d + Aevit per os (7-14 gün)	Sağalma 13 x	Orta ağır 25 x	Ademetionin v/d 10 -14 gün	Sağalma 21 xəstə	Ağır 4xəstə	Adeometionin + Riboksin v/d + aevit + dezaintoksikasion terapiya (12 – 14 gün)

Ümumilikdə konsolidasiya dövründə 110 xəstədən 81–ində toksiki hepatit rast gəlinmişdir (73,6%). Toksik hepatit yüngül formada başlayaraq 46 xəstədə müalicə fonunda ötmüş (56,7%), 31 xəstədə ağırlaşaraq orta ağır (38,4%) və 4 xəstədə ağır gediş almışdır (4,9%).

Toksiki hepatitin yüngül formasında kimyaterapiya davam etdirilməklə v/d Riboxin + per oral Aevit kombinasiyası konsolidasiya etapının əvvəllində (1 və 2-ci konsolidasiyalarda) 43 xəstədən 33-də sağalma ilə başa çatmışdır (76,7%). Sonuncu (3-cü) konsolidasiyada isə 38 xəstədən yalnız 13-də sağalma alınmışdır (34,2%). Digər xəstələrdə (cəmi 35 xəstə) toksiki hepatit ağırlaşaraq orta ağır formaya keçmişdir. Bu formanın müalicəsi üçün kimya terapiya dayandırılmış, monoterapiya kimi v/d ademetionin (Heptral, Leqend təyini 31 xəstədə tam sağalma vermişdir. Sonuncu konsolidasiyada olan 4 xəstədə isə proses daha da inkişaf edərək ağır formaya keçmişdir. Bu xəstələrin sağalması müalicəyə Heptral ilə yanaşı Riboksin + Aevit əlavə edilməsi və gücləndirilmiş dezintoksikasion terapiya aparılması fonunda mümkün olmuşdur.

Alınan nəticələr göstərmişdir ki, konsolidasiyanın bütün kurslarında müşahidə olunan toksiki hepatit sonuncu kursda daha çox rast gəlməmiş və daha ağır keçmişdir.

Toksiki hepatitin ağırlaşması əsasən reinduksiya dövrünə düşmüşdür və bu kimya terapiyanın dayanmasına məcburiyyət yaratmışdır.

Kimya terapiyanın intensivliyi artdıqca toksiki he-

## ƏDƏBİYYAT

1. Воробьев А.И. /Руководство по гематологии. Изд. «Ньюдиамед» Москва 2002., т.1, 280 с.
2. Огороков А.Н. Кн. Диагностика болезней внутренних органов. //Медицинская литература. Москва 2001. Т.5, 492с.
3. Детская гематология. Кн.под редакцией А.Г.Румянцев и др. Москва «ГЭОТАР Медиа» 2015. 647с.
4. Babayev ME.S., Mehdiyeva K.E., Əhmədova A.M., Babayeva N.A. Kəskin limfoblast leykozlu uşaqlarda qara ciyərin patoloji vəziyyəti ilə bağlı problemlərin öyrənilməsi. //Azərbaycan Onkologiya Jurnalı. Bakı 2019. №1, s93-96.
5. Клиническая онкогематология. Кн.под редакцией проф. М.А.Волковой. //Медицина.Москва 2001. 572с.
6. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. // Медицина, 1993, 2-е изд, 544с.
7. Жуковская Е.В., Башарова Е.В., Берлинсон М.Я. и др. В кн.: Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей/ Сборник научных трудов. Челябинск, 1996. с.21- 22.
8. Бондаренко И.А., Сомова А.В., Богрянцева С.Ю. и др. В кн.: Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики: /Сборник научных трудов. М., 1997, 28 с.



# AĞIZ SUYU VƏZİ PATOLOGİYALARINDA KOMPRESSİON ELASTOQRAFIYANIN ROLU

*E.M.Sadıqov*  
*N.Tusi adına Klinika*

## THE ROLE OF STRAIN ELASTOGRAPHY IN PATHOLOGIES OF THE SALIVARY GLANDS

*E.Sadıqov*

**Abstract.** Depending on the elastic properties of tissues, two types of sonoelastography are known: strain elastography and shear wave elastography. Strain elastography is based on color changes in ultrasound images obtained by applying pressure to the tissues entering the area of interest through a transducer. Depending on the device used, relatively soft tissues give green and red signals, while blue or dark blue signals are received from tissues with low elasticity. Strain elastography measures tissue displacements in a longitudinal direction occurring along the axis of a compressive force. Sonoelastography has been used in the examination of various organs, mainly in research areas such as the mammary glands, prostate gland, lymph nodes, and thyroid gland. Malignant tumors are known to be more rigid than benign or normal tissues, so sonoelastography has been used in this study to distinguish between benign and malignant tumors. Strain elastography is known to have been very successful and popular in daily practice in breast examination. There are relatively few publications on the use of strain elastography in the imaging of the salivary glands, with particular emphasis on neoplastic pathologies. The results of preliminary studies dealing with the value of strain elastography in salivary gland tumors have met with a number of failures. On physical examination, swelling in the projection of the salivary glands may be an indication for elastography. Neoplastic pathologies of the salivary glands are rare. The aim of this study was to determine the role of strain elastography in the differential diagnosis of salivary glands neoplastic pathologies.

**Key words:** strain elastography; salivary gland tumors; high resolution ultrasonography

**Giriş.** Toxumaların elastik xüsusiyyətlərindən asılı olaraq iki növ sonoelastoqrafiya növü məlumdur: kompression elastoqrafiya və impuls dalğalı elastoqrafiya. Kompression elastoqrafiya, transduser vasitəsilə maraq zonasında olan toxumalara təzyiqlik nəticəsində alınan ultrasəs görüntülərdə rəng dəyişikliklərinə əsaslanır. İstifadə olunan cihazdan asılı olaraq, elastikliyi aşağı olan toxumalardan göy və ya tünd göy rəngli siqnallar alındığı halda, nisbətən yumşaq toxumalar yaşıl və qırmızı rəngli siqnallar verir. Kompression elastoqrafiya sıxılma qüvvəsinin oxu boyunca baş verən uzununa istiqamətdə toxuma yerdəyişmələrini ölçür. Sonoelastoqrafiya müxtəlif orqanların müayinəsində, əsasən süd vəziləri, prostat vəzi, limfa düyünləri və qalxanabənzər vəzi kimi orqanlara aid tədqiqat sahələrində istifadə edilmişdir. Bədxassəli şişlərin, xoşxassəli və ya normal toxumalardan daha sərt olduğu məlumdur, belə ki, bu tədqiqatda sonoelastoqrafiya daha çox xoşxassəli və bədxassəli şişləri ayırd etmək üçün istifadə edilmişdir. Kompression elastoqrafiyanın süd vəzilərinin müayinəsində gündəlik praktikada çox uğurlu və məşhur olduğu məlumdur. Ağız suyu vəzilərinin görüntülərində kompression elastoqrafiyanın istifadəsi ilə bağlı, xüsusilə neoplastik patologiyalara diqqət ayırılmış nisbətən az sayda nəşrlər vardır. Ağız suyu vəzi şişlərində kompression elastoqrafiyanın dəyərinin

qiymətləndirilməsinə aid olan ilkin tədqiqatların nəticələri bir sıra uğursuzluqlarla üzləşmişdir. Fizikal müayinədə ağız suyu vəziləri proyeksiyada şişkinlik olması elastoqrafiyanın aparılmasına göstəriş sayıla bilər. Neoplastik proseslər ağız suyu vəzilərində nadirdir. Bu tədqiqatın məqsədi ağız suyu vəzi patologiyalarının diferensial diaqnostikasında kompression elastoqrafiyanın rolunu müəyyənləşdirməkdir.

**Material və metodlar.** Kompression elastoqrafiya Logic S7 Expert yüksək rezolyusiyalı ultrasəs (HRUS) cihazında aparılmışdır. Tədqiqata götürülmüş 30 neoplastik və 70 nonneoplastik ağız suyu vəzi patologiyalarından 5-i bədxassəli, 13-ü xoşxassəli və 1 nəfəri postoperasion çapıq prosesi olmaqla, ümumilikdə 19 nəfərdən ibarət qrupda kompression elastoqrafiyanın istifadəsi uğurlu olmuşdur. Yerdə qalan digər xəstələrdə müayinənin istifadəsi effektiv olmamışdır. Tədqiqata cəlb edilmiş xəstələrdə orta yaş göstəriciləri  $35.6 \pm 3.04$  və  $51.3 \pm 5.73$  hesablanmışdır. Toxumaların fiziki xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi real vaxt rejimində aparılmış və kompüterləşdirilmiş rəng şkalasında qiymətləndirilən elastoqramlar əldə edilmişdir. Burada öyrənilən sərtlik dərəcəsi müəyyən bir rəngə uyğun idi: elastik toxumalar yaşıl və ya qırmızı, sərt (qeyri-elastik) toxumalar açıq göy və ya tünd göy rəngli görülmüşdür. Toxumaların elastikliyinə asılı olaraq, alınmış

elastoqrammlar əsasında müxtəlif morfoloji qrupdan olan ağız suyu vəzi şişlərinin əsas tiplərini təyin etməyə müvəffəq olunmuşdur.

**Nəticələr.** Müşahidələr zamanı, dəyişikliyə uğramamış ağız suyu vəzi toxuması, lipomalı ( $n=1 - 5,3\%$ ) və postoperasion fibroz prosesli xəstədə ( $n=1 - 5,3\%$ ) I tip kodlaşma olmuş, bu zaman yaşıl və ya qırmızı rəngli siqnallar alınmışdır. Xoşxassəli şişlərdə ( $42,1\%$  pleomorf adenoma və  $10,5\%$  Uortin şişi) II tip kodlaşmaya uyğun qarışıq xarakterli rəng siqnalları (açıq göy və yaşıl) alınmışdır. Strukturunda kistoz sahələr olan pleomorf adenoma ( $n=1 - 5,3\%$ ) və Uortin şişi ( $n=1 - 5,3\%$ ) olan xəstələrdə V tip kodlaşmaya uyğun göy-yaşıl-qırmızı rəng qarışığı (BGR simptom) alınmışdır. Bədxassəli şişlər  $10,5\%$  ( $n=2$ ) halda yaşıl, açıq göy və tünd göy rənglərin qarışığı şəklində III tip kodlaşma,  $15,8\%$  ( $n=3$ ) isə açıq göy və tünd göy rəng və ya tamamilə tünd göy siqnallarından ibarət IV tip kodlaşma göstərmişdir. Kompresion elastoqrafiyanın istifadəsində, bədxassəli şişlərdə vacib differensial diaqnostik əlamətlərdən sayılan şişin ətraf toxumalara infiltrasiyasını sübut edən, şiş konturlarının qeyri-dəqiqliyi  $100,0\%$  hallarda diaqnostika olunmuşdur. Tədqiqatda sonoelastoqrafiya aparılmış xəstələrdə, B-rejimdən fərqli olaraq gərginlik elastoqrafiyası daha həssas olmuşdur. Həqiqi müsbət nəticələr  $16$  xəstədə, həqiqi mənfi nəticələr  $2$  xəstədə (pleomorf adenoma) və yalançı mənfi nəticələr  $1$  xəstədə (fibroz proses olan xəstə) alınmışdır. B-rejimdə, eyni qrupda  $15$  xəstədə həqiqi müsbət nəticələr,  $2$  xəstədə həqiqi mənfi nəticələr,  $1$  xəstədə yalançı müsbət nəticələr və  $1$  xəstədə yalançı mənfi nəticələr olmuşdur. Kompresion US elastoqrafiya və B-rejim USM məlumatlarını müqayisə edərkən elastoqrafiya şişin konturlarının qeyri-aydın olduğunu  $100,0\%$  təyin etmiş, şişin ətraf toxumalara infiltrasiyasının olduğunu sübut etmişdir ki, bu da bədxassəli şişlərdə diferensial diaqnostikanın mühüm əlamətlərindən biridir. Bizim müşahidələrimizə görə kompresion elastoqrafiyanın spesifikasiyi  $100,0\%$ , həssaslığı  $88,9\%$ , dəqiqliyi  $94,7\%$  olmuşdur. B-rejimdə elastoqrafiyaya nisbətən spesifikasiylik  $66,7\%$ , həssaslıq  $93,8\%$ , dəqiqlik isə  $89,5\%$  təşkil etmişdir. Dəqiqlik və spesifikasiyə görə kompresion elastoqrafiyanın nəticələri B-rejim ( $p < 0,05$ ) məlumatlarını üstələyirdi.

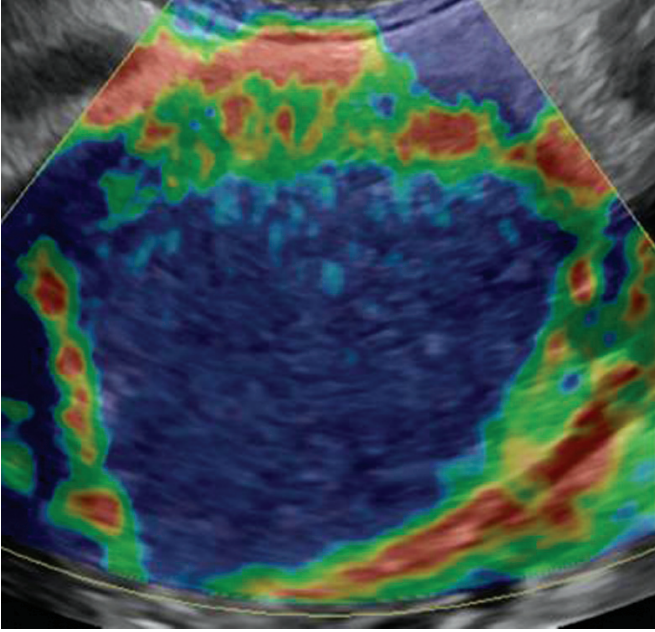
**Müzakirə.** Ağız suyu vəzi kütlələri bütün baş və boyun şişlərinin  $3\%$ -ni təşkil edir [1, 2]. Digər tərəfdən, ağız suyu vəziləri lokalizasiyasında şişkinlik, neoplastik proses olub-olmaması baxımından tez-tez rast gəlinən əlamətdir. Şişkinlik şikayəti olan bir xəstəni qiymətləndirmək üçün ilk addım fizikal müayinədir ki, bu da ümumiyyətlə görüntüləmə tədqiqatlarına mane olur. Bütün müalicə strategiyaları, xüsusilə cərrahiyyə, görüntüləmə tapıntılarına əsaslanır. Burada görüntüləmənin, vəzin daxilində və ya xaricində hər hansı bir törəmənin yerinin, intraqlandulyar bir kütlə olması halında lokalizasiyası və qonşuluq əlaqələrinin aydın şəkildə müəyyən edilməsi gözlənilir. İlk addım ola-

raq görüntüləmə üsullarından əsasən ultrasəs müayinəsi istifadə olunur və çalışma US kontrolu altında incə iynə aspirasion biopsiyası çərçivəsində tamamlanır [3, 4]. Əlavə diaqnostikaya ehtiyac duyulduğu halda, daha ətraflı məlumat əldə olunması üçün və bədxassəli şişlərin mərhələlərinin təyin edilməsində kompüter tomoqrafiya və maqnit rezonans tomoqrafiya istifadə olunur. Həm KT, həm də MRT-nin özünəməxsus texniki üstünlükləri və mənfi tərəfləri vardır. Təəssüf ki, yuxarıda qeyd olunan görüntüləmə üsullarının heç biri əməliyyatdan əvvəl xoşxassəli və bədxassəli şişi tam fərqləndirə və ya dəqiq xarakterizə edə bilmir. Beləliklə, bütün görüntüləmə üsullarının təkmilləşdirilməsi və ya dəqiqliyinin artırılması üçün əlavə xüsusiyyətlərə ehtiyac duyulur.

Ağız suyu vəzilərinin səthi lokalizasiyası səbəbindən ilk görüntüləmə üsulu olaraq ultrasəs müayinəsinə üstünlük verilir [1]. Yüksək rezolyusiyaya malik ultrasəs müayinəsi parotid vəzində düyünlərin aşkarlanmasında çox həssas görüntüləmə üsulu sayılır. USM incə iynə aspirasion biopsiyası ilə müşayiət edildikdə, dəqiqlik  $100\%$ -ə yaxınlaşır. Ultrasəs müayinəsinin diaqnostik dəyərini artırmaq üçün ağız suyu vəzilərinin görüntülənməsi sahəsində köməkçi vasitə kimi elastoqrafiya təklif edilmişdir [4].

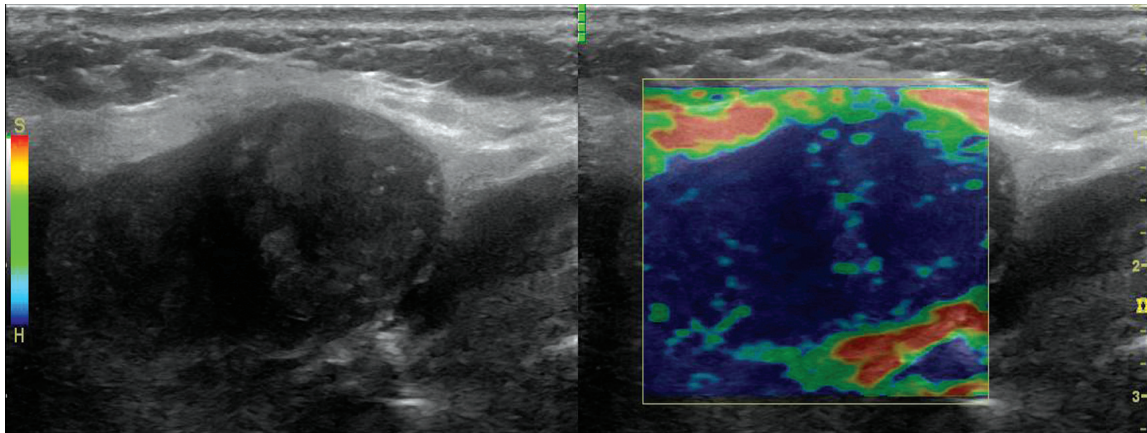
Kompresion elastoqrafiya proqram modifikasiyası uyğunluğuna görə adi ultrasəs avadanlığı ilə geniş istifadə olunur. Bu üsul gərginlik əmsallarını hesablamaqla real vaxt rejimində keyfiyyət qiymətləndirməsinə, həmçinin yeni texnologiyalarda yarı kəmiyyət qiymətləndirməsinə imkan verir [5].

Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən ağız suyu vəzi xəstəlikləri sahəsində kompresion elastoqrafiyanın rolu ilə bağlı az sayda tədqiqatlar vardır. Bu sahədəki tədqiqatların əksəriyyəti bir qədər fərqli üsullarla elastoqrafiya ilə keyfiyyət qiymətləndirməsinə əsaslanırdı. Kompresion elastoqrafiya ilə bağlı apardıqları əsas tədqiqatda Bhatia və digərləri [6], qalxanabənzer vəzi düyünləri üçün aparılan bir araşdırmadan qəbul edilmiş elastoqrafiya üçün 4 dərəcəli qiymətləndirmə sistemindən istifadə etmişlər. Qiymətləndirmə sistemi, ilk növbədə, elastoqrafiya zamanı törəmənin ətrafındakı normal toxumadan fərqləndirilməsi qabiliyyətinə, ikincisi isə bir neçə, tam və ya bütünlüklə qiymətləndirilən sərt sahələrin mövcudluğuna əsaslanırdı. Digər tərəfdən, ilk araşdırmalarında, Dimitriu və başqaları [7] törəmələri  $50\%$ -dən az və ya daha çox olan sərt sahələrə görə qruplaşdırırdılar. Seriyalarımızda sərt sahələrin yaş faizindən asılı olaraq 5 dərəcəli qiymətləndirmə sistemindən istifadə etdik ki, bu da müvafiq ədəbiyyatdakı digər qiymətləndirmə sistemləri ilə bir qədər uyğundur [6, 7, 10-12]. Seçilmiş metoddan asılı olmayaraq, yuxarıda qeyd olunan tədqiqatlarda nəticələr demək olar ki, eyni olmuşdur. Nəticələr göstərdi ki, demək olar ki, bütün bədxassəli şişlər gözlənilməli kimi sərt siqnal verdi (Şəkil 1).



**Şəkil 1.** Kələ-kötür sərhədləri olan tünd göy şkalasına uyğun kodlanma göstərən sərt toxumalı törəmə (mukoepidermoid karsinoma – IV dr. kod.)

Əksinə, bəzi xoşxassəli şişlər, xüsusilə bəzi pleomorf adenomalar da, elastografiyada sərt kodlanma göstərdi. Bhatia və başqalarının [6] apardığı prospektiv tədqiqatda 65 xəstə daxilində, 23 pleomorf adenomadan 16-da bədxassəli şişlərdə olduğu kimi sərt siqnal alınmışdır (Şəkil 2). Dumitriu və əməkdaşlarının [7] tədqiqatında 70 xəstədə elastografik şəklin xüsusi təhlili zamanı, əsasən pleomorf adenoma üçün analoji nəticələr alınmışdır [8-9].



**Şəkil 2.** Uzunmüddətli və daxilində kalsinatları olan pleomorf adenoma (elastografik kodlanmada tünd göy rəng izlənilir – IV dr. kod.)

Yerli və əməkdaşları [10] apardıkları tədqiqatda pleomorf adenomaların yüksək elastikliyi, bu şişlərin müxtəlif mezenximal tərkibli miqdarı ilə əlaqəli olduğunu vurğulamışlar. Digər bir tədqiqatda, Çələbi və Mahmutoğlu müxtəlif tipli şişləri sonoelastografiya və histopatologiyasını müqayisə edərkən, aşağı differensiasiyalı şişlər üçün bəzi əlavə oxşar əlamətlər aşkar etmişlər, hansılar ki, sonoelastografiyada yumşaq toxuma kimi (asinik hüceyrəli karsinoma) kodlanmışdır [11]. Bu oxşarlıqlar ağız suyu vəzilərinin xoşxassəli və bədxassəli şişlərinin

differensiasiyasını məhdudlaşdırır, həmçinin sonoelastografiyanın dəyərini aşağı salır [6, 7, 9-11].

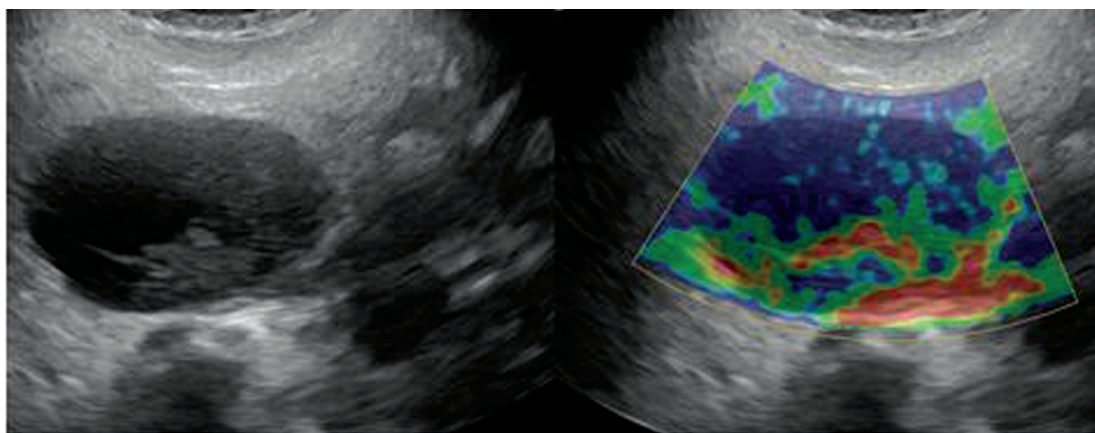
Li və əməkdaşları [12] son apardıkları meta analizdə, ağız suyu vəzi şişlərində elastografiyanın diaqnostik rolunu qiymətləndirmişlər. Sonoelastografiyanın köməyiylə dərinədən öyrənilmiş 9 tədqiqat və 518 patologiya üçün spesiflik 73% (95% həqiqi interval) və həssaslıq 76% (95% həqiqi interval) olmuşdur.

Elastografiyada müəyyən xarakterik əlamətlərin axtarışına həsr olunmuş başqa bir tədqiqatda müəyyən patologiyaların növünü göstərən bir neçə əlamət aşkar edilmişdir. Elastografiyada “çələng” əlaməti adlanan, torvarı retikulyar görüntü bəzi bədxassəli şişlərdə izlənməmişdir. Pleomorf adenomaların bəzilərinə “sərt çəyirdək” əlaməti (Şəkil 3) izləndi və kütlənin mərkəzində sərt bir görüntü ilə meydana gəldi və kütlənin səthi yarısında sərt bir sahəyə sahib bəzi Uortin şişlərində “yarı yarı” əlaməti (Şəkil 4), bu şişlər üçün tanımlayıcı və statistik olaraq anlamlı nəticələr verdi [13].

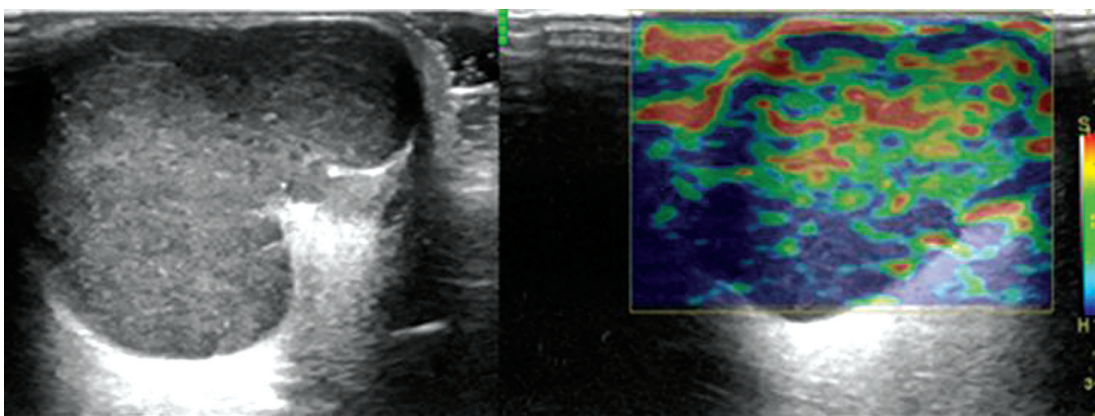
Yerli və əməkdaşları [10] apardıkları tədqiqatda pleomorf adenomaların yüksək elastikliyi, bu şişlərin müxtəlif mezenximal tərkibli miqdarı ilə əlaqəli olduğunu vurğulamışlar. Digər bir tədqiqatda, Çələbi və Mahmutoğlu müxtəlif tipli şişləri sonoelastografiya və histopatologiyasını müqayisə edərkən, aşağı differensiasiyalı şişlər üçün bəzi əlavə oxşar əlamətlər aşkar etmişlər, hansılar ki, sonoelastografiyada yumşaq toxuma kimi (asinik hüceyrəli karsinoma) kodlanmışdır [11]. Bu oxşarlıqlar ağız suyu vəzilərinin xoşxassəli və bədxassəli şişlərinin differensiasiyasını məhdudlaşdırır, həmçinin sonoelastografiyanın dəyərini aşağı salır [6, 7, 9-11].

Li və əməkdaşları [12] son apardıkları meta analizdə, ağız suyu vəzi şişlərində elastografiyanın diaqnostik rolunu qiymətləndirmişlər. Sonoelastografiyanın köməyiylə dərinədən öyrənilmiş 9 tədqiqat və 518 patologiya üçün spesiflik 73% (95% həqiqi interval) və həssaslıq 76% (95% həqiqi interval) olmuşdur.

Elastografiyada müəyyən xarakterik əlamətlərin axtarışına həsr olunmuş başqa bir tədqiqatda müəyyən patologiyaların növünü göstərən bir neçə əlamət aşkar edil-



Şəkil 3. Pleomorf adenoma (III dr. kod.)



Şəkil 4. Uortin şışı (II dr. kod.)

mişdir. Elastografiyada “çələng” əlaməti adlanan, torvarı retikulyar görüntü bəzi bədxassəli şişlərdə izlənmişdir. Pleomorf adenomaların bəzilərində “sərt çəyirdək” əlaməti (Şəkil 3) izləndi və kütlənin mərkəzində sərt bir görüntü ilə meydana gəldi və kütlənin səthi yarısında sərt bir sahəyə sahib bəzi Uortin şişlərində “yarı yarı” əlaməti (Şəkil 4), bu şişlər üçün tanımlayıcı və statistik olaraq anlamlı nəticələr verdi [13].

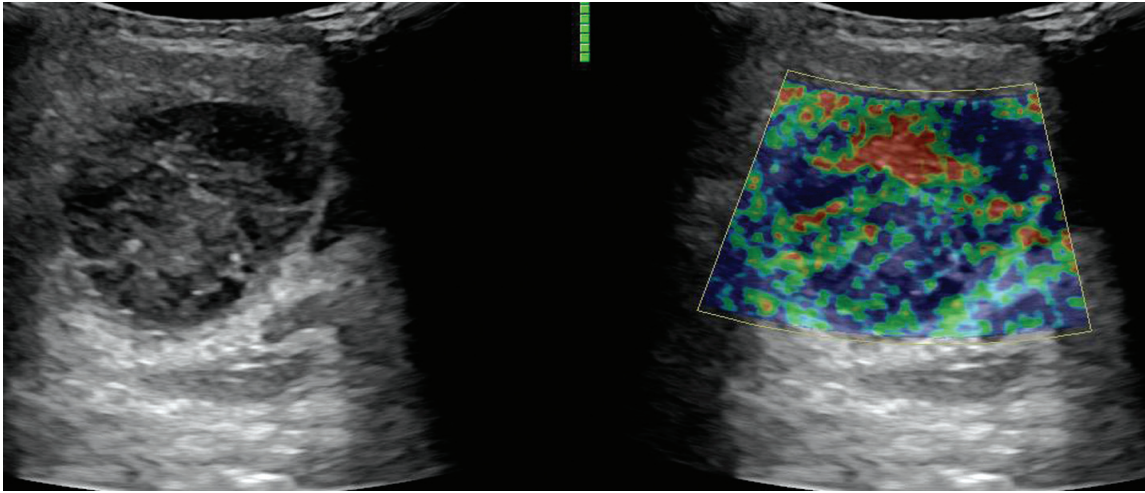
Kəmiyyət göstəricili elastografiya və impuls dalğalı elastografiya differensasiya və xarakteristika üçün perspektivli sayıla bilər. Cantisani və əməkdaşları [14] ağız suyu vəzilərində 63 şişin qiymətləndirilməsində, sərtlik dəyərləndirilməsinin yarımkəmiyyət üsulundan istifadə etmişlər. Müəlliflər elastiklik indekslərini ölçərək orta elastiklik indeksinin, xoşxassəli və bədxassəli şişlər arasında statistik baxımdan əhəmiyyətli olduğunu bildirdilər. Elastiklik dəyəri 3,5-dən çox olduqda dəqiqlik 90,5%, həssaslıq 93,7% və spesifiklik 89,4% təşkil edirdi.

Bizim araşdırmanın nəticələri yuxarıda göstərilən tədqiqatlardan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir. Digər tədqiqatlarda, demək olar ki, bütün tədqiq olunan qruplar ağız suyu vəzilərinin neoplaziyasından ibarət idi. Digər tərəfdən ağız suyu vəziləri lokalizasiyasında şişkinlik şikayəti olan xəstələrin fizikal müayinəsi zamanı bu vəzilərin neoplaziyasına şübhə olmuş və bizim tədqiqatda cəlb edilmişdir, hansı ki, tədqiqat qrupuna xoşxassəli patologiylara iltihabi və infeksiyon proseslər kimi daxil edilmişdir.

Bizim tədqiqatımızın həssaslığı, spesifikliyi,

həmçinin müsbət və mənfi proqnostik dəyəri ağız suyu vəzi şişlərini qiymətləndirmək üçün elastografiyanın əhəmiyyətini öyrənən digər tədqiqatlara bənzər və paraleldir. Bədxassəli şişlər üçün səciyyəvi sayılan elastografik patternlərin xoşxassəli şişlər zamanı aşkar edilməsi, ağız suyu vəzi şişlərinin diaqnostikasında elastografiyanın dəyərini şübhə altına alır. Belə ki, nəticə olaraq, sonoelastografiya zamanı, bütün xoşxassəli şişlərin xoşxassəli kimi klassifikasiya olunması, bədxassəlilik xaricində 100% neqativ proqnostik dəyərə malik olmalarını göstərir. Başqa sözlə, sonoelastografiya xoşxassəli şişlərin təyində, bədxassəliyə nisbətən daha dəqiq olmuşdur.

Bəzi xoşxassəli şişlər, iltihabi xəstəliklər və abseslər alınan göstəricilər əsasında kompression elastografiyada bədxassəli qruplaşmaya aid edilmişlər. Kompression elastografiya zamanı bəzən kistoz proseslər artefaktlar hesabına sərt siqnallar verə bilər [6, 7, 10] (Şəkil 5). Bu səbəbdən kompression elastografiyanın aparılmasında şiş daxilində olan kistoz sahələr maraq zonasına salınmamağa çalışılırdı. Qeyd olunan məsələ, tədqiqatın gedişində abseslərin niyə görə bədxassəli qruplaşmaya aid edildiyini izah edir. Digər səbəb olaraq kompressiya sahəsi ağırlı olduğuna görə xəstənin dözümsüzlüyünü misal gətirmək olar. Daha yeni metod olan impuls elastografiyada müayinə zamanı transduser hərəkətsiz qalır, impuls dalğalarının göndərilməsi hesabına toxumalarda oyanıqlıq yaradılır, belə ki, kompression elastografiya zamanı maraq zonasına mexaniki təzyiq edilir. Məlumatların toplanma-



Şəkil 5. Abses görüntüsündə qarışıq xarakterli rəng kodlanması

sı yüksək sürətli ultrasəs transdüserlərin köməyiylə əldə edilir. Düşünülür ki, impuls elastoqrafiya toxumaların elastikliyi haqqında üstün nəticələr verir. Təəssüf ki, ağız suyu vəzilərinin bədxassəli və xoşxassəli şişləri arasında aparılan tədqiqi differensiasiyada, impuls elastoqrafiya, kompression elastoqrafiya kimi analoji nəticələr vermişdir.

Bizim tədqiqatda bir neçə məhdudiyyət olmuşdur. Prospektiv dizayn sayəsində bütün elastik görüntülər bir müşahidəçi tərəfindən qiymətləndirilmişdir. Bununla belə, əgər keyfiyyətli qiymətləndirmə üçün 2 və ya daha çox müşahidəçi istifadə olunsaydı, bizim nəticələrimiz daha etibarlı ola bilərdi. Əsasən bədxassəli hallar olan, az miqdarda tədqiq olunan qrup, tədqiqat üçün daha bir uyğun olmayan hal ola bilər. Alt çənə sümüyü kimi bəzi anatomik strukturlar və bəzi kütlələrin dərin lokalizasiyası, elastoqrafik müayinədə rəng qutusuna sığmayan nəhəng kütlələr ultrasonoqrafik elastoqrafik nəticələri əngəlləyə bilər. Ağız suyu vəzilərinin mikrostrukturu yaşla dəyişir və orqanizmin habitusundan asılı ola bilər. Xüsusilə pediatrik hallar bizim nəticələrimizə təsir edə bilərdi [15].

Ağız suyu vəzi kütlələrinin dəyərləndirilməsində elastoqrafiyanın rolunun araşdırılmasına aid bir neçə tədqiqat vardır. Bu çalışmaların çoxunda fərqli texnikalar istifadə olunmuş və xəstə qrupları qarşılaşdırılmışdır. Beləliklə, texniki xarakteristikalar nəzərindən, daha böyük seriyalı xəstə qruplarından ibarət növbəti çalışmalara ehtiyac vardır.

**Yekun.** Tədqiqatda yardımçı üsul kimi US elastoqrafiyanın imkanlarının öyrənilməsi, USM diaqnostikası yeni mərhələyə çıxarır. Ağız suyu vəzi patologiyalarının qiymətləndirilməsində bədxassəli və xoşxassəli şişlərin təyini üçün təkə sonoelastoqrafiya istifadə edilə bilməz. Beləliklə, yüksək mənfəi proqnoz verməsinə baxmayaraq ultrasəs müayinəsinin diaqnostik dəyərini artırmaq üçün kompression elastoqrafiya əlavə vasitə kimi istifadə edilə bilər.

**Açar sözlər:** kompression elastoqrafiya; ağız suyu vəzi neoplastik patologiyaları; yüksək rezolyusiyalı ultrasəs

## ƏDƏBİYYAT

1. R.Abdullayev, V.Lysenko, S.Efimenco Ultrasonic Characteristics of Salivary Gland Tumors // Kharkov: J EC Dental science, 2017, v.15 , p. 205-214.
2. Руднев, А.И. Комплексный подход к дифференциальной диагностике новообразований больших слюнных желёз: / дисс. канд. мед. наук. / Москва, 2013. 100 с.
3. C.Patel, K.Hogarth, P.Richards Imaging of salivary glands // The British Institute of Radiology, -2013, v.22 , p. 100-109.
4. N.Klintworth, K.Mantsopoulos, J.Zenk [et al.]. Sonoelastography of parotid gland tumours: Initial experience and identification of characteristic patterns // European Radiology, 2012, v.22 , p. 947-956.
5. R.Righetti, S.Srinivasan, A.Thittai Assessing image quality in effective Poisson's ratio elastography and poroelastography: I // Physics in Medicine and Biology, 2007, v.52 , p. 1303-1320.
6. K.Bhatia, D.Rasalkar, Y.Lee [et al.] Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations // European Radiology, 2011. №20, p. 1958-1964.
7. Dumitriu D, Ducea S, Botar-Jid C, Baciut M, Baciut G. Real-time sonoelastography of major salivary gland tumours. // American Journal of Roentgenology, 2011, v. 197, p. 924-930.
8. C.Cho, S.Tong, K.Bhatia [et al.] /Unusual parotid gland lesions: A pictorial review // Journal of Clinical Ultrasound, 2013, v.41 , p. 501-508.
9. S.El-Khateeb, A.Abou-Khalaf, M.Farid [et al.] A prospective study of three diagnostic sonographic methods in differentiation between benign and malignant salivary gland tumours // Dentomaxillofacial Radiology, 2011, v. 40 , p. 476-485.
10. Yerli H, Eski E, Korucuk E, Kaskati T, Agildere A.M, Sonoelastographic qualitative analysis for management of salivary gland masses. // J Ultrasound Med 2012; v.31, p.1083-1089.
11. Çelebi I, Mahmutoglu A. Early results of real-time qualitative sono-elastography in the evaluation of parotid gland masses: a study with histopathological correlation. //Acta Radiology, 2013, v.54, p. 35-41.
12. Li C, Zhang C, Li N, Li J. Compression real-time elastography forevaluation of salivary gland lesions: a meta-analysis. //J UltrasoundMed 2016, v.35, p.999-1007.
13. D.London, O.Nahlieli. Sonography of the Salivary Glands // Ultrasound Clinics, 2014, v. 9 , p. 313-323.
14. Cantisani V, David E, De Virgilio A. Prospective evaluation of quasistatic ultrasound elastography (USE) compared with baseline US for parotid gland lesions: preliminary results of elasticity contrast index (ECI) evaluation. //Medical Ultrasound, 2017, v.19, p. 32-38.
15. Dietrich C, Barr R, Farrokh A, et al. Strain elastography how to

## MENOPAUAZ DÖVRÜNDƏ OLAN QADINLARDA ENDOMETRİYANIN HİPERPLASTİK PROSESLƏRİNDƏ ENDOMETRİYA XƏRÇƏNGİNİN ERKƏN DİAQNOSTİKASI

Ş.T.İbadova

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

### EARLY DIAGNOSIS OF ENDOMETRIAL CANCER IN HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN IN THE PERIOD OF MENOPAUSE

Sh.İbadova

USM protocols were analyzed in 67 women with hyperplastic uterine processes at menopausal age. With hyperplastic processes of the endometrium the main complaints of patients were: anormal uterine bleeding and pains in the lower abdomen. On endometrial visualization data were accepted as consistent with focal endometrial hyperplasia in 53 (79.1%) women. With endometrial hyperplasia uterine fibroids were identified in 42 (62.7%) patients of menopausal age. Owing to transvaginal USM protocols, only endometrial polyps were detected in 20.9% of women (n = 14). USM data were interpreted as consistent with focal hyperplasia and endometrial polyp association in 16.4% of cases (n = 11).

Combined in the diagnosis and determination of the structure of hyperplastic processes in uterine transabdominal and transvaginal ultrasound inspection is a highly informative and non-invasive method. All of the above is based on the fact that, during menopause there is a need for further research on the tactics of tracking patients with endometrial pathology.

**Key words:** women, endometrial hyperplasia, menopause, USM.

Endometriya xərcəngi qadın cinsiyyət orqanlarının ən çox yayılmış bədxassəli şişidir. Əsasən 45 yaş və yuxarı yaşda olan qadınlar risk qrupuna daxildirlər. Endometriya xərcənginin iki növü vardır : 1)Hormondan asılı olan; 2)Avtonom variant.

1 – ci növ endometriya xərcəngində patoloji növbəlilik prinsipi pozulmur : fon prosesi, xərcəng önü proses, CİS, invaziv xərcəng;

2 – ci növ endometriya xərcəngi daha təhlükəlidir. Çünki burada patoloji növbəlilik prinsipi pozulur. Proses de nova əmələ gəlir. Endometriya xərcəngində exoqrafik müayinə qızıl standart sayılır. Çox təəssüf ki, qadınlar müayinəyə klinik əlamətlər meydana gələndən sonra müraciət edirlər. Ən əsas klinik əlamət anormal uşaqlıq qanaxmalarıdır.

Anormal uşaqlıq qanaxmaları menopauza dövründə qadınların həkim yardımını üçün müraciətlərinin ən çox rast gəlmə səbəblərindən biri sayılır. Uşaqlıq qanaxmaları olan xəstələrin təqibi taktikasının müəyyən edilməsi zamanı endometriyanın patoloji proseslərinin dəqiq diaqnostikası mühüm məsələ sayılır [1, 2, 3]. Şübhəsiz ki, endometriyanın hiperplastik proseslərinin diaqnostikası uşaqlığın selikli qişasından götürülmüş qaşıntının histoloji müayinəsinin məlumatlarına əsaslanır ki, bu da morfostruktur dəyişikliklərin xarakterini təyin etməyə imkan verir [4]. Bununla belə, nisbətən sadə metodikalardan istifadə etməklə endometriyanın hiperplastik proseslərinin və xərcəngin klinikaönü diaqnostikasına

böyük ehtiyac yaranır. Qeyri-invaziv müayinə metodları arasında ultrasəs skanlaması şübhəsiz yüksək prioritet təşkil edir. Menopauza dövründə qadınlarda endometriyada baş verən patoloji proseslərin istisna edilməsi üçün müayinə metodu kimi M-exonun qalınlığı təyin edilməklə kiçik çanaq orqanlarının transvaginal USM -si xidmət edir. Üçölçülü skanlama rejimində aparılan ultrasəs müayinəsi daxili cinsiyyət orqanlarının strukturunun, onların qan təchizatının, həmçinin kiçik çanaq damarlarının strukturunun qeyri-invaziv ətraflı qiymətləndirilməsini təmin edir [5].

Tədqiqat işinin məqsədi - qadınlarda menopauza dövründə endometriyanın hiperplastik prosesləri zamanı ultrasəs skanlamanın məlumatlarının qiymətləndirilməsi olmuşdur.

**Tədqiqatın materialı və metodları.** Tədqiqat işində menopauza yaşlarında endometriyanın hiperplastik prosesləri olan pasiyentlərin ultrasəs müayinəsinin məlumatları təqdim edilmişdir. Müşahidə altında 67 qadın (orta yaş 55,4±0,8 yaş) saxlanmışdır ki, onlar menopauza dövründə 1 ildən 8 ilə qədər olmuşlar.

Exoqrafik müayinələr Samsung (ÇXR) aparatında – 3,5-6,0 tezlikli konveks ötürücülər vasitəsilə və boşluqdaxili – 6,0-9,0 MHz tezlikli transabdominal və transvaginal üsulla aparılmışdır. Bu aparat real vaxtda skanlama rejiminin, rəngli xəritələnmənin və impulsdalğa dopplerinin funksiyasının müştərək tətbiqini təmin edir ki, bu da üçölçülü müayinə rejimində (3 D) cihazın

ekranında ultrasəs təsviri əldə etməyə imkan verir.

**Nəticələr və onların müzakirəsi.** Endometriyanın hiperplastik prosesləri olan pasiyentlərin əsas şikayətləri aşağıdakılar olmuşdur: anormal uşaqlıq qanaxmaları və qarnın aşağısında ağrılar. Menopauza dövründə hər üçüncü qadın (n=22; 32,8%) uşaqlıq qanaxmalarını qeyd etmişlər. Hər ikinci pasiyent (n=34; 50,7%) qarnın aşağısında müxtəlif intensivliyə malik ağrılardan şikayət etmişdir. 11 (16,4%) qadın heç nədən şikayət etməmişdir.

Müayinə olunan qadınların hamısında transvaginal və transabdominal ultrasəs müayinəsi (3D rejimində) aparılmışdır. Endometriyanın patologiyasının diferensiasiyası məqsədilə kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi 54% halda 2 dəfə və daha çox yerinə yetirilmişdir. Uşaqlığın ultrasəs müayinəsi standart proyeksiyalarda həyata keçirilmişdir ki, onların məlumatları cədvəl 1-də təqdim edilmişdir.

boşluğunun genişlənməsi aşkar edilmişdir ki, bu da çox kiçik ölçülərdə endometrial poliplərin olmasını göstərə bilər. USM zamanı 8 (12,0%) pasiyentdə uşaqlıq boşluğunda mayenin olması aşkar edilmişdir ki, onun xarakteri 2 (25,0%) pasiyentdə - anexogen, 3 (37,5%) - izoexogen, 3 (37,5%) – qarışıq olmuşdur. Uşaqlıqda xil mayenin həcmi orta hesabla  $6,86 \pm 1,33$  ml (3 ml-dən 20 ml-ə qədər) təşkil etmişdir.

Endometriyanın vizuallaşmasının məlumatları 53 (79,1%) qadında endometriyanın ocaqlı hiperplaziyası kimi qəbul edilmişdir. Endometriyanın hiperplaziyası zamanı xarakterik ultrasəs əlamətləri qismində onun strukturunun qeyri-həmcinsliyi, xırda fırçalar şəklində exopozitiv və exoneqativ əlavələrin, müxtəlif ölçüyə malik exopozitiv əlavələrin olması nəzərə çarpmışdır. Menopauza yaşında olan 42 (62,7%) pasiyentdə endometriyanın hiperplaziyası ilə birlikdə uşaqlığın mioması müəyyən olunmuşdur. Uşaqlıq mioması zamanı ultrasəs

**Cədvəl 1.** Menopauza yaşlarında olan pasiyentlərdə ultrasəs müayinəsinin göstəriciləri ( $M \pm m$ ) (min-max) [95%CI]

Ultrasəs göstəriciləri	Müşahidə qrupu (n=67)
Uşaqlıq:	
- uzunluq, mm	$66,5 \pm 3,3$ (31,7-155,5) [95%CI:59,8-73,1]
- ön-arxa ölçüsü, mm	$53,3 \pm 2,6$ (25,0-110,5) [95%CI:48,0-58,6]
- eni, mm	$61,9 \pm 2,9$ (19,5-130,5) [95%CI:56,0-67,8]
Uşaqlıq boynu:	
- uzunluq, mm	$32,2 \pm 0,8$ (22,0-48,0) [95%CI:30,6-33,9]
- eni, mm	$26,0 \pm 0,9$ (13,0-52,0) [95%CI:24,0-28,0]

Müayinə edilən pasiyentlərdə ultrasəs müayinəsi zamanı uşaqlığın cisminin orta ölçüləri: uzunluq –  $66,5 \pm 3,3$  mm, ön-arxa ölçüsü –  $53,3 \pm 2,6$  mm, eni –  $61,9 \pm 2,9$  mm təşkil etmişdir. Pasiyentlərdə uşaqlıq boyununun orta ölçüləri: uzunluq –  $32,2 \pm 0,8$  mm, eni –  $26,0 \pm 0,9$  mm təşkil etmişdir.

Ultrasəs müayinə zamanı endometriyanın vəziyyətinə (M-exo) xüsusi diqqət verilmişdir. USM-nin yerinə yetirilməsi zamanı endometriyanın strukturu, onun qalınlığı, exogenliyi, orta xətt, boşluqda xili mayenin olması, endometriyanın keçid zonası qiymətləndirilmişdir. Endometriyanın 5 mm-dən çox qalınlaşması patoloji proses kimi qəbul edilmişdir. Tədqiqat işinin məlumatlarına əsasən, endometriyanın USM zamanı onun orta qalınlığı  $11,7 \pm 0,5$  mm təşkil etmişdir. 36 (53,7%) pasiyentdə menopauza dövründə endometriyanın strukturu homogen olmuşdur, 17 (25,3%) pasiyentdə – assimetriya və kistoz törəmələrlə bərabər heterogen, 14 (21,0%) – kistoz sahələrsiz assimetrik heterogen olmuşdur. 21 qadında (31,3%) - hiperexogen, 13 (19,4%) - hipoxogen, 33 (49,0%) pasiyentdə - izoexogen endometriya müşahidə edilmişdir. Nahamar keçid zonası 6 (9,0%) pasiyentdə qeyd alınmışdır və o, qeyri-həmcins endometriya ilə birlikdə rast gəlməmişdir (şəkil 1).

17 (25,0%) pasiyentdə menopauza dövründə orta xətti hiperexogen strukturun deformasiyası, uşaqlıq



**Şəkil 1.** Endometriyanın nahamar keçid zonası

skanlaması düyünlərin ölçülərini və lokalizasiyasını, iri damarlarla, uşaqlıq boynu və uşaqlıq boşluğu ilə onların qarşılıqlı nisbətini kifayət qədər dəqiqliklə təyin etməyə imkan verir. Uşaqlıq mioması olan pasiyentlərin müayinəsi zamanı kiçik çanaq orqanlarının topoqrafiasının, miomatoz düyünlərin yerləşməsinin və onların qanla təchizatının təyin edilməsinə, həmçinin uşaqlığın vəziyyətinin qiymətləndirilməsinə xüsusi diqqət ayrılmalıdır. Müayinənin aparılması zamanı uşaqlığın proliferasiya edən miomasının aşağıdakı tipik ultrasəs əlamətləri ayırd edilir: şişin qeyri-həmcins strukturu, yüksək exogenlik, hiperexogen əlavələr, müxtəlif ölçüyə və formaya malik anexogen boşluqlar.

Exoqrafik müayinələrin məlumatlarına əsasən,

57 miomatoz düyünlər aşkar edilmişdir. Pasiyentlərin əksəriyyətində bir miomatoz düyün ( $n=27$ ; 64,3%) aşkar edilmişdir. 15 (35,7%) qadında 2 miomatoz düyün müşahidə edilmişdir. Əksər hallarda ( $n=24$ ; 57,2%) menopauza yaşlarında olan qadınlarda miomatoz düyünlərin 10 mm-ə qədər ölçüləri vardır. Qalan pasiyentlərdə ( $n=18$ ; 42,8%) düyünlərin ölçüləri 15 mm-dən 50 mm-ə qədər təşkil etmişdir. Kiçik ölçüyə malik düyünlərin exogenliyi zəif, strukturu isə həmcins olmuşdur. Şişin ölçüləri böyüdükcə exogenlik artmışdır, strukturu isə qeyri-həmcins olmuşdur. 20 mm-dən böyük olan düyünlərin əksər hallarda lateral kölgələri vardır. 30 mm-dən böyük diametrə malik şişlərdə həm periferiya boyunca, həm də uşaqlıq toxumasında yerləşmiş hiperexogen əlavələr rast gəlməmişdir ki, onların arxasında akustik kölgələr formalaşmışdır. Düyünlərin strukturunda həmçinin müxtəlif formaya və ölçüyə malik anexogen boşluqlar müşahidə edilmişdir. Miomatoz düyünlərin lokalizasiyasının öyrənilməsi zamanı müəyyən edilmişdir ki, qadınlarda menopauza dövründə əksər hallarda düyünlər 22 (52,4%) pasiyentdə - intramural, 17 (40,4%) - subseroz, 3 (7,2%) pasiyentdə - submukoz yerləşmişlər. Subseroz miomatoz düyünlər əsas etibarilə hiperexogen struktura malik olmuşlar, submukoz düyünlər arasında isə hiperexogenlik qeydə alınmamışdır.

Transvaginal USM-nin məlumatlarına əsasən yalnız endometriyanın polipi 20,9% qadında ( $n=14$ ) aşkar edilmişdir. 16,4 % hallarda ( $n=11$ ) USM-nin məlumatları ocaqlı hiperplazianın və endometriyanın polipinin assosiasiyasına uyğunluq kimi qəbul edilmişdir. Pasiyentlərin hamısında endometriyanın polipləri anomal uşaqlıq qanaxmalarını provokasiya etmişdir. Endometriyanın polipinin olması M-exo mənzərəsinin qeydə alınmasının əsasında pasiyentlərdə uşaqlıq cisminin ardıcıl uzununa və köndələn skanlamasının aparılması zamanı müşahidə edilmişdir (şəkil 2).



Şəkil 2. Endometriyanın polipi

Endometriyanın polipləri əksər hallarda oval formaya malik olmuş və onların yüksək exogenliyi, homogen strukturu miometriya ilə əlaqəsi olmayan əsasının olması və polipin əsasının birləşdiyi nahiyədə bazal

qatın intaktlığı sayəsində kifayət qədər dəqiq vizuallaşmışdır. Endometriyanın poliplərinin ölçüləri 1 mm-dən 90 mm-ə qədər ( $12,6\pm 3,5$  mm) olmuşdur. Ən böyük poliplər çox vaxt yüksək exogenliyə və həmcins struktura malik olmuşlar. Bununla belə, endometriyanın polipləri olan xəstələrdə menopauza dövründə transvaginal USM zamanı onların vizuallaşması o qədər də tez-tez baş vermir. Bəzən onları endometriyanın hiperplaziyasının ocaqlı və ya diffuz forması kimi verifikasiya edirlər. Bu zaman menopauza dövründə poliplərin diaqnostikasının aşağı tezliyi müəyyən edilir.

Beləliklə, ultrasəs müayinəsi uşaqlığın hiperplastik proseslərinin diaqnostikası zamanı ən münasib metod sayılır. Uşaqlığın hiperplastik proseslərinin diaqnostikası və strukturunun təyin edilməsi zamanı kombinə olunmuş transabdominal və transvaginal ultrasəs müayinəsi yüksək informativ qeyri-invaziv metod sayılır. Yuxarıda deyilənlərin hamısı onu söyləməyə əsas verir ki, menopauza dövründə endometriyanın patologiyası olan xəstələrin təqibi taktikasının gələcəkdə tədqiqinin aparılmasına ehtiyac vardır.

**Açar sözlər:** qadınlər, endometriyanın hiperplaziyası, menopauza, USM

## ƏDƏBİYYAT

1. Бреусенко В.Г. Кровотечения в перименопаузе и постменопаузе. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельева., Г.Т. Сухих., В.Н. Серов., и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019, с.285–288.
2. Abdiyeva F.V. Quality of life assessment in perimenopausal women with abnormal uterine bleeding and endometrial hyperplasia // Акушерство, гинекология и репродукция, 2020, №14, с.630-636.
3. Abramova S., Gladkova O., Zaidulina L. Diagnostics and treatment of hyperplastic endometrial processes in women in the menopausal transition // Bulletin of Science and Practice, 2019, №5, с.73-77.
4. Кобандзе Е.Г., Матвеева Ю.Н. Сравнение данных ультразвукового сканирования и морфологического исследования полипов эндометрия у больных в постменопаузе / Пермский медицинский журнал, 2021, №38, с.70-78.
5. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 2-е изд. М.: ВИ-ДАР, 2013, с.147–172



# ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ ACINETOBACTER BAUMANNII BAKTERİYALARIN ANTİBİOTİKLƏRƏ OLAN REZİSTENTLİYİ

S.Y.Qaraisayeva  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## ANTIBIOTIC RESISTANCE OF ACINETOBACTER BAUMANNII BACTERIA IN ONCOLOGICAL PATIENTS

S.Y.Garaisayeva

It has been established that *Acinetobacter baumannii* preserves high resistance to a large number of antibacterial drugs of virtually all classes. as a whole, the resistance remains high at 72.6%. The lowest resistance in 2021. marked in relation to ceftazidime (43.6%) . In the course of the period under review, there was an increase in the number of Car-Rshtammov and a decrease in the number of ESBL producers *A.baumannii*, which at the present time is 88,9% and 41.6% respectively.

**Key words:** *A.baumannii*, antibiotic, resistance

Xəstəxanadaxili infeksiyalar tibb müəssisələrinin, o cümlədən onkoloji xəstəxanaların aktual problemlərindən biridir. Bu, xəstənin klinikaya qəbuldan 24-72 saat sonra baş verən infeksiyanın ümumi epidemioloji xarakteri əsasında birləşən müxtəlif nozokomial infeksiyalar qrupudur. Son illər xəstəxanadaxili infeksiyalar probleminin yüksək olması və onların vurduğu ciddi sosial-iqtisadi ziyan mütəxəssislər tərəfindən onlara olan marağı xeyli artırıb [1-3]. 2001-ci ildə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) “Antibakterial rezistentliyin qarşısının alınması üzrə qlobal strategiya”nı nəşr etmişdir [8]. Hazırda Avropa İttifaqı və Şimali Amerika ölkələri mikroorqanizmlərin davamlı ştammlarının inkişafının və yayılmasının qarşısının alınması strategiyasını milli prioritetlər kimi qəbul ediblər. Əksər ölkələr rezistentliyin inkişafının və davamlı ştammların yayılmasının qarşısını almaq üçün milli proqramlar hazırlayıblar. Belə ki, ABŞ-da rezistent mikroorqanizmlərin yayılması problemi milli təhlükəsizliyə təhdid kimi hesab edilir və rəsmi statistikaya görə, xəstəxanadaxili infeksiyalar hər il 90.000 insanın ölümünə səbəb olur və 4,5 milyard dollarlıq iqtisadi xərclərə səbəb olur [1-5,7]

Onkoloji xəstələrdə infeksiyaların inkişafına səbəb olan bir çox amilər var. Onlar arasında immun sistemində yaranan qüsurlar, invaziv manipulyasiyaların aparılması, xəstələrin uzun müddət xəstəxanada qalması, uzunmüddətli və çoxsaylı antibakterial terapiya kurslarıdır. Onkoloji xəstələrdə sitostatik, şüa terapiyası, geniş və kombinə olunmuş cərrahi müdaxilələr səbəbindən infeksiya riski artır. Cərrahi müdaxilə zamanı mikroorqanizmlər əvvəlcə steril olan və ya normal mikrofloranın məskunlaşdığı orqan və toxumalara daxil olmaqla kontaminasiyaya səbəb olur və bu da orqanizmin yerli və ümumi immun reaksiyalarının dəyişməsi ilə nəticələnir. Bütün bunlar əməliyyatdan sonrakı dövrdə infeksiyanın inkişaf risk amil rolunu oynayır [1, 9, 10,11].

Onkoloji xəstələrə əksər hallarda əməliyyatdan əvvəl kimya-şüa müalicəsi aparılır. Bu zaman terapiya prosesində təkə şüş hüceyrələri deyil, həm də bədənin sağlam hüceyrələri, o cümlədən patogenlərin məhvinə cavabdeh olan hüceyrələr də zədələnir. Polikimyaterapiya alan xəstələrdə leyko- və trombositopeniya müşahidə olunur. Ağır leykopeniya zamanı neytrofillərin sayı 500/mm<sup>3</sup>-dən çox deyil. Müəyyən infeksiya ağırlaşmalarının inkişaf riski birbaşa neytropeniyanın dərəcəsi ilə müddətindən asılıdır. Neytropeniya xəstənin bir gün xəstəxanada qalma müddətində dəri və bağırsağın endogen mikroflorasının təxminən yarısının dəyişdiyi, adi qram-müsbət aeroblar və anaerob bakteriyaların isə aerob qram-mənfi mikroorqanizmlərlə əvəz olunduğu təxmin edilir [2,9]. Bundan əlavə, xərçəng xəstələri adətən uzunmüddətli geniş spektrli antibakterial preparatlarla müalicə alırlar. Nəticədə dəri və selikli qişaların normal mikroflorasının xəstəxana ştammları ilə əvəzlənməsi baş verir. Çox vaxt bu xəstələrdə infeksiya ağırlaşmalar xəstəxanadaxili mikroorqanizmlərin birləşməsi nəticəsində yaranır. Bu cür xəstələrin müalicəsi infeksiyaların və klinisistlərin koordinasiya işini tələb edən çətin bir işə çevrilir [1,2,9].

*A. baumannii* bakteriyası ən problemlə xəstəxana infeksiyalarından biridir və demək olar ki, bu gün mövcud olan bütün antibakterial dərmanlara davamlıdır. *A. baumannii* sərbəst yaşayan saprofitdir, ətraf mühitə yüksək müqavimət göstərir. *A. baumannii* xəstəxana mühitində obyektlərin süni, quru və yaş səthlərində bioqabıq əmələ gətirərək uzun müddət yaşaya bilər. Bioqabıqın içərisində *A. baumannii* fəaliyyəti yavaşlayır və bakteriyalar uzun müddət yaşaya bilər [12,13,14]. *A. baumannii* müxtəlif müqavimət mexanizmlərinə malikdir: beta-laktamların istehsalı, porin zülallarının mutasiyası (OprD) və efluks sistemi [15-18]. Bütün bu amillər birləşərək *A. baumannii* stammlarının yüksək müqavimətini təmin

edir və nəticədə bu infeksiyanın müalicəsində tez-tez uğursuzluqlar yaranır. Ağır xəstələrdə A. baumannii-nin patogenliyi ən kəskin şəkildə özünü göstərir. Bunlar uzun müddətli mexaniki ventilyasiyadan sonra, ARDS olan, kütləvi kortikosteroid terapiyasından sonra, sepsis, septik şok, çoxlu orqan çatışmazlığı və s. olan xəstələrdir [1, 17]. A.baumannii-nin multirezistent ştammlarının yaratdığı infeksiyalardan ölüm, müxtəlif müəlliflərə görə 25-40%, aşağı tənəffüs yollarının infeksiyalarında isə 60-80% təşkil edir [17,18]. Rusiya Xərçəng Araşdırma Mərkəzində məlumatına görə son 5 il ərzində A. baumannii-nin rast gəlmə tezliyi 2,2 dəfə artmışdır və 2010-cu ildən A.baumannii ştammlarının rezistentliyində artım müşahidə olunmuşdur [2].

**Nəticələrin müzakirəsi.** Tədqiqat zamanı A.baumannii şərti-patogen bakteriyaların müxtəlif qrup antibiotiklərə yüksək rezistentliyi müəyyən edilmişdir. Belə ki, β-laktam antibiotiklərinə rezistentliyi nəzərdən keçirərkən, 2019-2021-ci illər üçün penisilin seriyasının antibiotiklərinə A.baumannii-nin beta-laktam inhibitorları ilə birlikdə penisilinlərə, xüsusən də ampisilin/sulbaktama qarşı rezistentliyin azalması müşahidə olunmuşdur (2019-cu ildə 96,4%-dən 2021-ci ildə 72,3%-ə qədər ( $p \leq 0,0001$ )). Ancaq piperasil/tazobaktama rezistentlik əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır və 2019-cu ildəki 62,9%-dən 2020-ci ildə 81,2%-ə ( $p < 0,01$ ), 2021-ci ildə isə 97,3%-ə ( $p \leq 0,0001$ ) yüksəlmişdir (cədvəl 1).

2019-2021-ci illərdə üçüncü nəsəl sefalosporinlərə

**Cədvəl 1.** 2019-2021-ci illər üçün A.baumannii-nin müxtəlif qrup antibakterial preparatlara rezistentliyi

Antibiotik	İl		
	2019	2020	2021
Ampisilin/sulbaktam	96,4%	90,2%	72,3%
Piperasil/tazobaktama	62,9%	81,2%	97,3%
Seftazidim	67,4%	33,5%	43,6%
Seftriakson	92,8%	89,6%	72,2%
Sefepim	96,9%	93,2%	98,6%
Meropenem	67,9%	78,2%	88,1%
Siprofloksasin	96,2%	91,3%	92,1%
Amikasin	71,4%	55,0%	93,3%
Trimetoprim/sulfametoksazol	64,5%	32,4%	71,4%

Beləliklə, onkoloji xəstəxanada epidemioloji vəziyyət epidemioloqların, infeksiyaların və klinisistlərin ciddi diqqətini tələb edir. Epidemioloji mənzərənin monitorinqi və antibiotik terapiyasının təyin edilməsində rəşional yanaşmaların istifadəsi məqsəduyğundur, çünki onlar xəstələrin xəstəxanada qalma müddətini azaltmağa, müalicənin effektivliyini artırmağa və maliyyə xərclərini azaltmağa kömək edəcəkdir.

**Tədqiqatın məqsədi** – onkoloji xəstələrin patoloji materiallarında aşkar edilmiş A.baumannii bakteriyalarının rezistent ştammlarının təhlili.

**Materiallar və metodlar.** Tədqiqat zamanı Azərbaycan Tibb Unversitetinin onkoloji klinikasında 2019-2021-ci illər ərzində ümumi onkologiya, torakoabdominal və onkoginekologiya şöbələrində cərrahi müalicə almış və ikincili infeksiya qeydə alınan 46 xəstənin 22,3% patoloji materiallarında aşkar olunmuş A. baumannii ştammlarının antibiotiklərə rezistentliyi təhlil olunmuşdur. Müayinə üçün drenaj və yarıdan alınan ifrazat, sidik, qan və bəlgəm kimi biomateriallardan istifadə olunmuşdur. Analiz EUCAST tələblərinə uyğun olaraq müəyyən edilmiş mikroorqanizmlərin müxtəlif antibiotiklərə qarşı rezistentlik meyarlarına uyğun olaraq aparılmışdır.

seftazidimə və seftriaksona rezistentliyin əhəmiyyətli dərəcədə ( $p \leq 0,0001$ ) azalması müşahidə edilmişdir. Belə ki, əgər 2019-cu ildə seftazidimə rezistent ştammların sayı 67,4%, seftriaksona 92,8% idisə, artıq 2021-ci ildə seftazidimə 43,6% və seftriaksona isə 72,2% təşkil etmişdir. Bu da çox güman ki, 2019 və 2021-ci illərdə xəstələrə III nəsəl sefalosporinlərin IV nəsəl dərmanların xeyrinə təyin edilməsinin azalması ilə əlaqədar olmuşdur. Xüsusən də sefepimin rezistentlik çox yüksək olmuşdur - 96,9% və 93,2%, 2021-ci ildə isə daha da artaraq 98,6%-ə çatmışdır.

Karbapenemlərə münasibətdə meropenemlərə davamlı A. baumannii ştammlarının sayı 2019-cu ildəki 67,9%-dən, 2020-ci ildə 78,2%-ə və 2021-ci ildə 88,1%-ə qədər yüksəlmişdir. Fərq 2019-2021 statistik əhəmiyyətli ( $p \leq 0,0001$ ) olmuşdur. Tədqiqat illər ərzində aminoqlikozidlərə, xüsusən də amikasinə qarşı rezistent ştammların sayında 71,4%-dən 93,3%-ə qədər artım ( $p \leq 0,0001$ ) olmuşdur. Rezistent ştammların nisbi sayında 2019-cu ildəki 97,2%-dən 2021-ci ildə 93,3%-ə qədər azalma ( $p \leq 0,0001$ )  $< 0,05$  qeydə alınmışdır.

Tədqiqat dövrü A.baumannii-nin florxinolonlara (siprofloksasinə) qarşı müqaviməti olduqca yüksək olmuşdur, baxmayaraq ki, tədqiqat dövründə davamlı ştammların nisbi sayında 2019-cu ildəki 96,2%-dən 2021-

ci ildə 92,1%-ə qədər bir qədər azalma müşahidə edilmişdir ( $p < 0,05$ ). A.baumannii ştammlarının trimetoprim/sulfametoksazol preparatına rezistentliyi 2019-cu ildə 64,5%, 2020-ci ildə 32,4%-ə qədər azaldığı ( $p \leq 0,0001$ ), 2021-ci ildə isə yenidən 71,4%-ə yüksəlməsi müşahidə edilmişdir ( $p \leq 0,0001$ ).

Tədqiqat dövründə A.baumannii-nin sefalosporinlərə və karbapenemlərə rezistent ştammları aşkar edildikdə, A.baumannii-nin Car-R ştammlarının sayında 2019-cu ildəki 74,3%-dən 2021-ci ildə 88,9%-ə qədər əhəmiyyətli artım müşahidə edilmişdir ( $p \leq 0,0001$ ). ESBL produksiya edən A.baumannii sayında isə əksinə azalma qeydə alınmışdır (69,3%-dən 41,6%-ə qədər azalma ( $p \leq 0,0001$ )).

Beləliklə, tədqiqat dövrü müəyyən olunmuşdur ki, A.baumannii demək olar ki, bütün ştammları çoxlu sayda antibakterial dərmanlara qarşı yüksək rezistentlik saxlayır. Klinikada ampicilin-sulbaktamın əsas antibiotik kimi istifadə edilməsinə baxmayaraq, A.baumannii-nin ona qarşı rezistentliyində nəzərəçarpaq dərəcədə azalma müşahidə olunmuşdur, baxmayaraq ki, ümumilikdə rezistentlik yüksək olaraq qalır – 72,3%. Tədqiqat dövründə Car-R ştammlarının sayında artım, ESBL – produksiya edən A.baumannii-nin sayında isə azalma müşahidə olunmuşdur və müvafiq olaraq 88,9% və 41,6% təşkil etmişdir.

**Açar sözlər:** A.baumannii, antibakterial preparat, rezistentlik

## ƏDƏBİYYAT

1. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике. Дис... докт. мед. наук, Москва, 2015, 252 с.
2. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 201, N3–4, с. 46–49.
3. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Особенности течения инфекционных осложнений, вызванных панрезистентными Acinetobacter baumannii у онкологических больных. // Сибирский онкологический журнал, 2011, N6, с.14–18.
4. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. и др. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей. // Антибиотики и химиотерапия, 2005. № 2–3, с.33–41.
5. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам. // Успехи биологической химии, 2004, Т. 44, с. 263–306.
6. Dent L.L., Marshall D.R., Pratap S. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii: a descriptive study in a city hospital. // BMC Infect Dis. 2010, v. 10, p.196.
7. Esposito S., Leon S. Antimicrobial treatment of infections in intensive care units. Role of infectious disease. // Int. J. Antimicrob Agents. 2007, v. 29, p.494–500.
8. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization. Geneva. 2001. 90.
9. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М., 2009; 472 с.
10. Mandel G.L. Principles and Practice of Infections Diseases. 16th ed. Elsevier Churchill Livingstone, 2010, 4320 p.
11. Wang C.Y., Jermg J.S., Cheng K.Y. Pandrug-resistant Pseudomonas aeruginosa among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes. // Clinical Microbiology and Infection, 2006, v. 12, p. 63–64.
12. Gootz T.D., Marra A. Acinetobacter baumannii: An Emerging Multidrug-resistant Threat: Overview of Antibiotic-resistance mechanism. // Expert Review of Anti-infective Therapy, 2008, v.6, p. 309–325.
13. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D.L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. // Clin Microbiol Rev. 2008, v. 21, p. 538–82.
14. Gordon N.C., Wareham D.W. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanisms and resistance. // Int. J. Antimicrob Agents., 2010, v. 35, p.219–22.
15. Kim Y.J., Hong K.W., Wie S.H. et al. Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: diversity of resistant mechanisms and risk factors for infection. // Epidemiol Infect., 2012, v.140, p. 137–45.
16. Lee H.Y., Chen C.L., Wang S.B. et al. Imipenem heteroresistance induced by imipenem in multidrug-resistant Acinetobacter baumannii: mechanism and clinical implications.// Int J Antimicrob Agents, 2011, v.37, p.302–8.
17. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies.// Critical Care, 2006, N 10, p.48.
18. Monaghan K. Strategic Implications of Global Health. National intelligence council Washington DC. 2008; ICA-2008-10D.

## РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ IV СТАДИЕЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Алиев., С.Э. Рагимзаде, Т.А.Наджафов, Л.А. Меджидова, К.Б.Фархадзаде  
Национальный Центр Онкологии, г.Баку

### THE ROLE OF SURGICAL TREATMENT IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH STAGE IV BREAST CANCER

J.Aliev, S.Rahimzade, T.Najafov, L.Majidova, K.B.Farhadzade

The study included 17 patients with metastatic breast cancer, who were hospitalized at the Department of General Oncology of the National Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan in the period 2019-2021. The inclusion criteria for the study were verified metastatic breast cancer, completion of neoadjuvant treatment, the presence of no more than one solitary metastasis, remission of secondary lesions and/or the presence of an ulcerated bleeding breast mass in the absence of the effectiveness of neoadjuvant treatment. Indications for surgical resection were as follows: symptomatic relief, local control in conditions of good systemic response or minimal metastatic disease. The exclusion criteria were the presence of severe comorbidity, local recurrence of the disease after surgical resection. The age of the patients ranged from 35 to 72 years. Encouraging results have been obtained. Local therapy after systemic therapy can improve overall and recurrence-free survival rates in stage IV breast cancer in the absence of secondary lesions, as well as in the case of local control in inflammatory breast cancer. Prospective studies are continued

**Keywords:** Breast cancer, stage IV, local therapy, surgery, survival

В 2020 году РМЖ был диагностирован у 2.3 миллиона женщин, при этом в год зарегистрировано 685000 случаев смерти от этой болезни[2]

Медиана выживаемости для пациентов с РМЖ IV стадии в настоящее время составляет от 18 до 36 месяцев, хотя диапазон простирается от нескольких месяцев до многих лет и может широко варьироваться в зависимости от пациента, опухоли и факторов лечения, включая возраст, общее состояние, сопутствующие заболевания, степень и локализация отдаленного заболевания, биологический подтип и доступность эффективной системной терапии [1,2]

По данным Американского онкологического общества (ACS), 5-летняя выживаемость после постановки диагноза для людей с РМЖ 4 стадии составляет 28 процентов [3].

Роль оперативного лечения при РМЖ IV стадии продолжает изучаться в связи с достижениями в терапии этого заболевания. Хирургическое вмешательство выполнялось исключительно с паллиативной целью. Несколько последних ретроспективных исследований, хоть и неоднозначно продемонстрировали роль хирургии в выживаемости при метастатическом РМЖ. Проспективные исследования продолжаются [1,4,5].

**Цель работы:** Оценить роль хирургического лечения в терапии больных IV стадией РМЖ и влияние на общую выживаемость.

**Материал и методы:** В исследование вошли 17 пациенток с метастатическим РМЖ, находящи-

ся на стационарном лечении в отделении Общей Онкологии Национального Онкологического Центра Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики в период 2019-2021 Критериями включения в исследование являлись верифицированный метастатический РМЖ, завершение курсов неоадьювантного лечения, наличие не более одного солитарного метастаза, ремиссия вторичных очагов и/или наличие изъязвленного кровотокающего образования молочной железы при отсутствии эффективности неоадьювантного лечения. Показания к хирургической резекции были следующие: облегчение симптомов, локальный контроль в условиях хорошего системного ответа или минимального метастатического заболевания. Критериями исключения являлось наличие тяжелой сопутствующей патологии, местный рецидив заболевания после хирургической резекции. Возраст больных колебался в пределах 35-72 лет.

**Таблица 1.** Распределение больных по возрасту было следующим

Возраст больных	Количество	%
35-50	3	17.6
50-65	8	47.1
Старше 65	6	35.3

Как видно из таблицы 1.1 наибольшую группу составили пациентки в возрасте 50-65 лет.

Все больные были прооперированы в объеме мастэктомии. У всех пациенток были оценены со-

стояние хирургических краев, использование местной лучевой терапии

При гистологическом исследовании распределение больных по степени лечебного патоморфоза было следующим.

**Таблица 2.** Распределение больных по степени лечебного патоморфоза

Степень патоморфоза	Количество пациенток	%
I и II степень	4	23.6
III степень	7	41.1
IV степень	6	35.3

Как прослеживается из таблицы 2, у 7 (50%) пациенток выявлялась III степень лечебного патоморфоза, у 6 (30%) пациенток IV степень, у 4 больных (10%) I и II степень лечебного патоморфоза.

**Таблица 3.** Локализация метастазов была следующая как указано в таблице 3

Локализация метастатического очага	Количество пациенток	%
Головной мозг	3	17.6
кости	6	35.3
в легкие	4	25.5
Печень	3	17.6

Как прослеживается из таблицы 3, метастаз в головной мозг - у 3 пациенток (17,6%), печень у 3 пациентки (17.6%), костные метастазы у 6 больных (35.3%), метастазы в легкие – у 4 пациенток (18.2%). У 2 пациенток с наличием изъязвленного кровотокащего образования молочной железы и симптомами выраженной интоксикации, выявлялся активный очаг в легком. Всем пациенткам в постоперационном периоде каждые 3 месяца проводилось инструментальное обследование.

**Результаты и обсуждение:** Постоперационный период протекал без осложнений. В период наблюдения у 1 пациентки с метастазом в печень наблюдался рост метастатического очага. В последующем она получила адъювантную химиотерапию. Была достигнута ремиссия. Пациентке с кровотечением и активным очагом в легких была проведена адъювантная химиотерапия, наблюдалась стабилизация заболевания в течение года. Через 13 месяцев наблюдался повторный рост опухоли в легком, диссе-

минация процесса в обоих легких, смерть наступила от сердечно-легочной недостаточности. Из 6 пациенток с костными метастазами 4 больные в состоянии ремиссии, 2 пациентка ввиду появления нового очага в плечевой кости получала адъювантную химиотерапию параллельно с назначением золедроновой кислоты. Из пациенток с метастатическим поражением легкого, у одной пациентки в течение года наблюдается ремиссия, у другой пациентки через 11 месяцев наблюдался рост метастатического очага, в настоящее время она получает химиотерапию, у одной пациентки стабилизация на фоне проводимой терапии, у одной пациентки наблюдалась прогрессия. Смерть. Из 3 пациенток с метастазами в головной мозг, у 2 в настоящее время (9 месяцев и 6 месяцев соответственно) наблюдается ремиссия. У одной пациентки с метастазом в головной мозг в течение первого года наблюдалась прогрессия, смерть наступила в результате бульбарного паралича. Из 17 пациенток живы на данный момент 14, у 6 (35.3%) пациенток стойкая ремиссия.

**Закключение.** Были получены обнадеживающие результаты. Локальная терапия после системной терапии может улучшать показатели общей и безрецидивной выживаемости, при IV стадии РМЖ при отсутствии активности вторичных очагов, а также в случае локального контроля при воспалительном РМЖ. Проспективные исследования продолжаются.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, IV стадия, местная терапия, операция, выживание

## ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. //Ann Oncol. 2010, v.21, p.2169–2174.
2. Ginsburg O, Yip CH, Brooks A, Cabanes A, Caleffi M, Dunstan Yatac JA, et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. // Cancer. 2020, v.126, p. 2379-93.
3. Gobbini E, Ezzalfani M, Dieras V, et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. //Eur J Cancer 2018, v. 96, p.17-19.
4. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. //Ann Surg Oncol. 2013, v.20, p.2828– 2834.
5. K. Stahl, W. Wong DO, D.Dodge, A. Brooks, Ch.McLaughlin, E.Olecki, J. Lewcun, K. Newport, M.Vasekar C Shen. /Benefits of Surgical Treatment of Stage IV Breast Cancer for Patients With Known Hormone Receptor and HER2 Status
6. 5.Khan SA. Surgical management of de novo stage IV breast

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАТЕРМОЭЛЕКТРОКОАГУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН

*Д.Ж.Ф.Курбанова, Н.Б.Меджидова, Л.Я.Ахмадова*  
Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии  
г.Баку

### EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE APPLICATION DIATHERMOELECTROCOAGULATION IN THE TREATMENT OF BENIGN DISEASES OF THE CERVIX IN WOMEN

*C.Qurbanova, N.Majidova, L.Akhmadova*

The article discusses the effectiveness of the method of diathermo-electrocoagulation (DEC) in 38 women for the treatment of benign diseases of the cervix: nonspecific vaginitis (2.63% of cases); ectopia, endocervicitis (13.16%); ectrapion (5.26%); cervical polyp (5.26%); leukoplakia (13.6%); warts (18.42%); cervical erosion (21.06%); cervical stenosis (2.63%); cervical endometriosis (13.16%) cases.

A comparative assessment of the identified oncogenic risk factors for human papillomavirus (HPV) infection depending on cervical dysplastic processes (CIN I, II, III) was carried out. Studies have shown that DEC is a simple, affordable method. The DEC method leads to the formation of coarse scar tissue, which negatively affects both the reproductive function and the quality of life of a woman.

**Key words:** benign diseases of the cervix, treatment of benign diseases of the cervix, diathermoelectrocoagulation

Известно, что доброкачественные заболевания шейки матки являются наиболее распространенной гинекологической проблемой, которые зачастую являются предшественниками злокачественных новообразований, в частности рака шейки матки (РШМ) [1; 6; 7]. Особое внимание заслуживают вопросы, связанные с применением современных методов диагностики и лечения, которые нередко несут дискуссионный характер. Несмотря на внедрение и проведение скринговой программы, частота РШМ имеет тенденцию к росту. В частности, за последние десятилетия отмечен рост РШМ на 24,5%, среди онкологических заболеваний у женщин летальность составляет 4,8% [2-5]. С чем это связано? Конкретных ответов на данные вопросы затруднительно дать, на наш взгляд, ключом развития и роста РШМ является прежде всего качество жизни женщины, её возраст, репродуктивное здоровье, доброкачественные заболевания шейки матки, запоздалое первичное обращение за врачебной консультацией, не соблюдение правил профилактических мер, раннее начало половой жизни, наследственно-генетическая предрасположенность к онкогинекологическим заболеваниям, состояние иммунной системы, частые медицинские аборт, длительное применение контрацептивных препаратов, средств и т.д. Все вышеперечисленное в совокупности и провоцирует развитие тех или иных гинекологических заболеваний, носящих как доброкачественный, так и злокачественный характер (CIN

I, II, III и т.д.) у женщин детородного возраста, зачастую приводя к нарушению репродуктивной функции.

Если обратить внимание на то, что доброкачественные заболевания шейки матки представляют собой морфофункциональные изменения слизистой оболочки шейки матки как воспалительного, так и посттравматического, либо дисгормонального характера, то многие вопросы, связанные с их возникновением, диагностически-лечебным аспектом, имеют противоречивый характер и диктуют необходимость их изучения, представляя научно-практический интерес. Согласно статистике, доброкачественные процессы в структуре гинекологических заболеваний шейки матки занимают 25-45% [1-7].

Таким образом, учитывая важность данной проблемы, вопросы лечения доброкачественных заболеваний шейки матки продолжают сохранять актуальность на современном этапе. Одним из методов лечения гинекологических заболеваний у женщин является диатермоэлектрокоагуляция (ДЕК), основанная воздействием на патологические участки током высокой частоты.

**Целью исследования** явилось оценка эффективности применения диатермоэлектрокоагуляции в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин.

**Материалы и методы исследования:** В данное исследование были вовлечены 150 женщин различ-

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика выявленных онкогенных факторов риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ) в зависимости от диспластических процессов шейки матки (CIN I, II, III)

Параметры	репродуктивная подгруппа А n=50		пременопауза подгруппа Б n=39		менопауза подгруппа А n=41		Всего n=130
	"низкий" онкогенный риск ВПЧ	"высокий" онкогенный риск ВПЧ	"низкий" онкогенный риск ВПЧ	"высокий" онкогенный риск ВПЧ	"низкий" онкогенный риск ВПЧ	"высокий" онкогенный риск ВПЧ	
CIN I	10(20%)	27(54%)	4(10,3%)	13(33,4%)	4(9,8%)	2(4,9%)	60 (46,1%)
CIN II	1(2%)	6(12%)	2(5,1%)	2(5,1%)	1(2,4%)	1(2,4%)	13(10%)
CIN III	0	0	0	0	0	1(2,4%)	1(0,8%)
Всего	11(22%)	33(66%)	6(15,4%)	15(38,5%)	5(12,2%)	4(9,7%)	74(56,9%)

ного возраста, обратившихся в амбулаторно-поликлиническую службу НИИ Акушерства и Гинекологии г. Баку. Из них основную группу составили n=130 женщин, в анамнезе которых отмечены фоновые процессы и патологические изменения. Основная группа была подразделена на 3 подгруппы: п/г А составили n=50 женщин репродуктивного возраста; п/г Б - n=39 женщин в пременопаузе; п/г С - n=41 женщин в менопаузе. Контрольную группу (КГ) составили 20 условно-здоровых женщин. Возраст женщин колебался в интервале от 23 до 65 лет. Дизайн исследования включал общеклинические лабораторно-инструментальные методы исследования. Лабораторные методы включали бактериологическое, микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала и влагалища. Проведены и гистологические исследования. Цитологические исследования включали традиционный классический метод и жидкостную цитологию (РАР тест). Исследования проводились с использованием аппарата "CellScan 100А". Результаты оценивались по системе Bethesda (2014). Методом ПЦР проведено выявление урогенитальной ДНК папилломавирусной инфекции (ВПЧ) 16;18 генотипа. Инструментальные методы включали УЗИ органов малого таза с использованием аппарата "LOGIK 500 GE"; "Medisouna - 8000" и кольпоскопию простую и расширенную. Статистический анализ полученных результатов проведен по программе "IBM Statistics SPSS-26" версии.

**Результаты и обсуждения:** В ходе проведенного исследования, согласно полученным результатам комплексного клиничко-лабораторного обследования, у 130 женщин были выявлены следующие нозологические формы доброкачественных заболеваний шейки матки: неспецифический вагинит в 8(6,2%) случаев; эктопия, эндоцервицит - 23(17,7%) случаев; эктрапион - 7(5,4%); цервикальный полип - 9(6,9%); лейкоплакия - 15(11,5%) случаев; атрофический вагинит - 7(5,4%) случаев; кондилома - 12(9,2%); эрозия шейки матки - 37(28,5%); стеноз шейки матки - 2(1,5%); эндометриоз шейки матки-10(7,7%) случаев соответственно(p<0,001).

В ходе проведенного исследования, нами также были выявлены «низкий» и «высокий» онкогенный риск инфицирования ВПЧ в зависимости от дис-

пластических процессов шейки матки (CIN I, II, III) (табл.1).

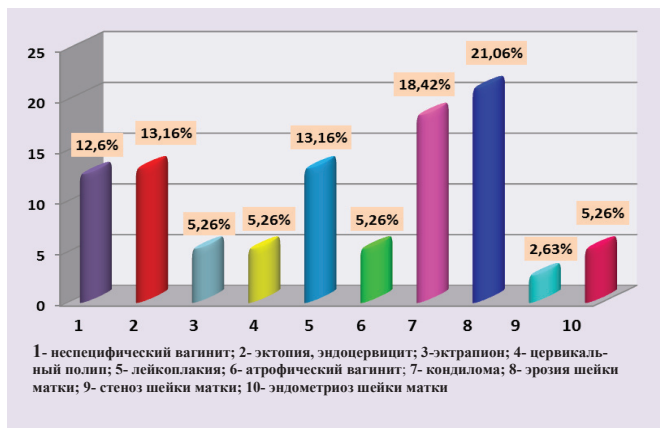
Для лечения выявленных вышеуказанных нозологических форм гинекологических заболеваний, 38 женщинам, что составило 29,3% случаев, был применен метод диатермоэлектрокоагуляции (ДЕК). Метод диатермоэлектрокоагуляции представляет собой воздействие переменного тока высокой частоты. Суть данного метода заключается в том, что электрический ток, попадая на электрод, вызывает его нагревание и в результате соприкосновения электрода со слизистой шейки матки происходит коагуляция белковых субстанций на патологически измененной области. Необходимо отметить, что при проведении ДЕК нами применена местная анестезия, после чего проводилась коагуляция пораженных участков слизистой шейки матки. Необходимо отметить, что период проведения данной процедуры составляет около двух часов, в течение которого периодически проводятся многочисленные воздействия электрическим током высокой частоты на пораженную область, в результате чего, в тканях образуется эндогенное тепло с температурой около 60-1000С. Длительность проводимого каждого воздействия в общем занимало 7-12 сек.

Диатермоэлектрокоагуляция патологически измененных участков была проведена n=38 женщинам со следующими заболеваниями: неспецифический вагинит - в 1(2,63%) случае; эктопия, эндоцервицит - в 5(13,16%) случаев; эктрапион - 2(5,26%); цервикальный полип, зарегистрированный в 2(5,26%) случаях; лейкоплакия - в 5(13,6%); кондиломы - 7(18,42%); эрозия шейки матки - в 8(21,06%) случаях; стеноз шейки матки - в 1(2,63%) случае; эндометриоз шейки матки - в 5(13,16%) случае соответственно (рис.1). У некоторых больных после проведения ДЕК наблюдались боли внизу живота, кровянистые выделения.

На фоне лечения, после воздействия электрического тока на патологические участки методом ДЕК, на раневой поверхности отмечено образование белого цвета пленки, в виде фибринового струпа на 7-ые сутки - у 22(57,9%), женщин, на 14-ые сутки лишь у 1(2,63%) пациентки.

Эффективность применения метода ДЕК заклю-

чалось в определении качества эпителизации раневой поверхности на 30-ые; 45; 60-ый день после проведенного лечения.



**Рис.1.** Диаграмма распределения женщин с доброкачественными заболеваниями шейки матки, получившие лечение методом диатермоэлектрокоагуляции (ДЕК)

Лечебный эффект оценивался на основании анамнеза, клинического и гинекологического осмотра, кольпоскопического исследования до и после лечения, учитывалось распространенность патологического процесса, степень диспластических изменений цервикального эпителия.

Так, на 30-ый день после ДЕК, у 1(2,63%) пациентки отмечалась эпителизация раневой поверхности; на 45-ый день - у 23(60,5%). Полная эпителизация раневой поверхности отмечено на 60-ый день у 38(100%) женщин, получивших в качестве лечения ДЕК. Контрольное гинекологическое, кольпоскопическое обследование женщин выявил как ранние, так и поздние осложнения после применения ДЕК. В частности, из ранних осложнений у 6 пациенток, что составило 15,78% случаев, наблюдалось кровотечение. Поздние осложнения после применения метода ДЕК, зарегистрированы в 10(26,3%) случаях. Из них: эктоцервикальный эндометриоз у 4(10,5%) пациенток, телеангиоэктазия у 1(2,63%) пациентки, рубцовые изменения выявлены у 5(13,15%) женщин.

Таким образом, ДЕК имеет как положительные, так и отрицательные качества. В частности, к положительным качествам метода ДЕК относятся: простота и доступность проведения, возможность выбора вида воздействия в зависимости вида деструкции. Наши исследования выявили и отрицательные качества ДЕК, к которым можно отнести: длительное и многократное воздействие переменным током высокой частоты на патологические участки, длительный период эпителизации раневой поверхности, возникновение осложнений, образование грубых рубцов, что позволяет считать данный метод неприемлемым для лечения женщин, планирующих беременность и роды. Также ДЕК не рекомендуется проводить женщинам при онкогинекологических, воспалительных заболеваниях гине-

кологической сферы, в виду возникновения как ранних, так и поздних осложнений.

#### Выводы.

1. Диатермоэлектрокоагуляция является простым, доступным методом в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки.
2. Применение метода диатермоэлектрокоагуляции в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки у женщин, способствует формированию грубой рубцовой ткани, что отрицательно влияет на репродуктивную функцию и качество жизни женщины.
3. Метод диатермоэлектрокоагуляции способствует стимуляции регенераторных процессов в поврежденных тканях, но в результате глубокого проникновения электрического тока происходит формирование нежелательных последствий.
4. После применения метода ДЕК в лечении доброкачественных заболеваний шейки матки отмечается длительный восстановительный период (в среднем от 8 до 10 недель).
5. ДЕК не рекомендуется проводить женщинам при онкогинекологических, воспалительных заболеваниях гинекологической сферы.

**Ключевые слова:** доброкачественные заболевания шейки, лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, диатермоэлектрокоагуляция

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Качалина Т.С., Ваганова С.Е., Коченов В.И. с соавт. Комбинированный криохирургический метод лечения доброкачественных заболеваний шейки матки. // Ж. Практическая медицина, 2009, с. 92-97
2. Gaffney D.K., Hashibe M., Kepka D. et al. Too Many Women are Dying from Cervix Cancer: Problems and Solutions. // J. Gynecol Oncol. 2018, v.151, p. 547-554
3. Kombe A.J., Li B., Zahid A., Mengist H.M. et al. Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. // J. Front. Public Health 2021, v. 8, p.552-558; doi: 10.3389/fpubh.2020.552028
4. Pfaendler K.S., Chang J., Ziogas A., Bristow R.E., Penner K.R. Disparities in Adherence to National Comprehensive Cancer Network Treatment Guidelines and Survival for Stage IB-IIA Cervical Cancer in California. // J.Obstet Gynecol. 2018, v.131, p.899-908
5. Shaki O., Chakrabarty B.K., Nagaraja N. A study on cervical cancer screening in asymptomatic women using Papanicolaou smear in a tertiary care hospital in an urban area of Mumbai, India. // J. Family Med. Prim. Care. 2018, v. 7, p. 652-657; doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_313\_17
6. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention / World Health Organization 2013, p. 60
7. Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012, v.13, p. 91-96



# СИТУАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*А.Ф.Марданлы, Б.Х.Сафаралиева*  
*Национальный центр онкологии, Баку*

## SITUATIONAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF UTERINE CANCER IN THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

*F.Mardanli, B.Safaralieva*

The levels of morbidity and mortality from uterine cancer in the Republic of Azerbaijan for the period 2007-2021 have been studied. During the 15-year follow-up period, a significant increase and steady increase in the intensity (more than 1.8 times) and the incidence (almost 2 times) of this disease were revealed ( $4,3^{0/0000}$  -  $7,2^{0/0000}$  and  $23,2^{0/0000}$  -  $44,3^{0/0000}$  respectively). There is a clear trend towards an increase in the overall mortality rate over the past 15 years (from  $1,8^{0/0000}$  to  $3,5^{0/0000}$ ).

There is an increase in the value of the age-standardized indicator, the peak falls on 50-59 and 60-69 age groups ( $1,5^{0/0000}$  and  $2,3^{0/0000}$ , respectively).

**Keywords:** uterine cancer, morbidity, mortality, lethality.

**Актуальность.** Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) и ее главный орган Всемирная Ассамблея Здравоохранения в 2017 г. приняли резолюцию «О профилактике онкологических заболеваний и борьбе с ними в контексте комплексного подхода». Организация Объединенных Наций (ООН) рекомендовала мировым государствам в плане проведения мероприятий «Профилактика неинфекционных заболеваний и глобальная борьба с ними в 2013-2020 гг.» для увеличения среднего возраста населения (продолжительности жизни) активизировать вопросы изучения эпидемиологии онкологических патологий.

Рак эндометрия или тела матки (РТМ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. По данным Global Cancer Statistics, в 2020 г. РТМ был диагностирован во всем мире у 417000 женщин (2,2% всех онкологических патологий), из них 97 000 (1,0% всех онкологических патологий) женщин умерли от этого заболевания. Стандартные показатели заболеваемости и смертности составили  $10,8^{0/0000}$  и  $2,5^{0/0000}$  соответственно [1]. Следует отметить, что эти показатели различаются в разных регионах мира. Так, в развитых странах показатели заболеваемости и смертности относительно высокие по сравнению с экономически слаборазвитыми странами ( $13,6^{0/0000}$ ;  $3,2^{0/0000}$  и  $12,6^{0/0000}$ ;  $3,0^{0/0000}$  соответственно). Например, в 2020 году уровень заболеваемости в Европе составлял  $33,6^{0/0000}$ , а уровень смертности -  $7,7^{0/0000}$ , в Африке же -  $13,6^{0/0000}$  и  $3,2^{0/0000}$  соответственно. По прогнозам Международного агентства по изучению рака (IARC) к 2040 г. заболеваемость РТМ увеличится на 38,2% в высокоразвитых странах, на 34,2% - в

странах с низким уровнем дохода, а уровень смертности составит 32,6% и 104,2% соответственно [2].

В связи с этим, проведение статистического анализа заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике будет способствовать разработке и внедрению целевых программ профилактики, скрининга, диагностики и эффективного лечения с предоставлением информации о возможных причинах и популяционных тенденциях.

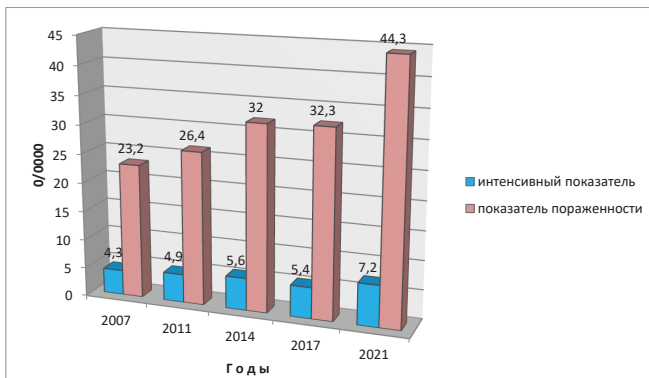
**Материал и методы исследования.** Оценку эпидемиологической ситуации проводили на основе данных Национального Центра Онкологии и статистических форм отчетности №7 Минздрава республики за период 2007-2021 гг. В качестве анализируемых показателей, количественно отображающих заболеваемость раком тела матки были использованы нижеследующие показатели: экстенсивный показатель (%), интенсивный показатель (‰), показатель пораженности (‰), общий коэффициент смертности (‰), показатель летальности (%), коэффициент агрессивности (индекс достоверности учета), стандартизованный по возрасту показатель. Данные величины рассчитывались по методикам, применяемых в онкологии, а также по методике, предложенной ВОЗ для количественной оценки состояния здоровья [3,4,5]. При расчете стандартизованного по возрасту показателя был использован мировой стандарт распределения населения.

**Результаты исследования.** Анализ заболеваемости населения Азербайджанской Республики злокачественными новообразованиями тела матки за период 2007 - 2021 гг. выявил достаточно неблагоприятную ситуацию в отношении данной нозологии. Так, показатель экстенсивности заболевания

раком тела матки за последние 15 лет (2007-2021 гг.) составил, в среднем, 5,1% с незначительной вариацией, где наиболее высокий уровень данного показателя был отмечен в 2014 году (5,4%), наименьший - в 2017 г.(4,6%).

Выявлен неуклонный рост коэффициента интенсивности заболеваемости за изучаемый период. Значения данного показателя увеличивались на протяжении 15 лет более, чем в 1,8 раза, диапазон которых составил  $4,3\text{‰}$  (2007 г.) -  $7,2\text{‰}$  (2021 г.).

Аналогичная ситуация складывалась и в отношении показателя пораженности заболевания. Результаты статистического анализа выявили значительное увеличение и неуклонный рост данного показателя за весь исследуемый период. Так, если в 2007 году коэффициент пораженности раком тела матки составил  $23,2\text{‰}$ , в 2014 г.-  $32,0\text{‰}$ , то в 2021 году этот показатель возрос почти в 2 раза-  $44,3\text{‰}$ . Выявленные изменения показателей интенсивности и пораженности заболевания раком тела матки за период 2007-2021 гг. наиболее наглядно представлены на графике 1.



**График 1.** Показатели интенсивности и пораженности раком тела матки в Азербайджанской Республике за период 2007-2021 гг.

Известно, что показатель смертности один из наиболее достоверных показателей состояния здоровья и, с точки зрения эпидемиологической перспективы, часто служит ценным источником информации, позволяющим судить о тенденциях в изменении состояния здоровья популяции.

Проведенный статистический анализ выявил

достаточно высокие значения коэффициента смертности на протяжении всего изучаемого периода, причем налицо явная тенденция к увеличению данного показателя за последние 15 лет (табл.1). Как видно из таблицы 1, если в 2007 г. смертность от рака тела матки составляла  $1,8\text{‰}$ , то к 2021 году значения этого показателя составили уже  $3,5\text{‰}$ .

При изучении показателя летальности как критерия оценки тяжести заболевания, выявлен относительно невысокий уровень его значений с небольшими вариациями на протяжении исследуемого периода. Наименьшая величина летальности данной заболеваемости была отмечена в 2011 г.- 15,5 %, наибольшая – в 2017 г. величина которой составила 23,0%.

При расчете коэффициента агрессивности (индекс достоверности учета) был выявлен достаточно стабильный уровень значений данного показателя за исследуемый период (2007-2021 гг.). На протяжении последних 15 лет величина коэффициента агрессивности находилась на среднем уровне (0,4-0,5).

Эффективность специализированного лечения больных со злокачественными новообразованиями во многом определяется клинической стадией заболевания. Проведенные исследования выявили, что наиболее часто встречаемой клинической стадией больных раком тела матки составили больные I –II стадий, процент которых варьировал за изучаемый период наблюдения от 49,7% до 59,1%. Для больных III-IV стадий диапазон колебаний составил 24,9%-33,1 % и 13,5%-18,5% соответственно. К концу изучаемого периода отмечается небольшое уменьшение числа больных I –II стадией (54,6% против 49,7%) и, напротив, увеличение числа больных III (с 31,9% до 33,1%) и IV (с 13,5% до 17,2%) стадий.

С целью оценки суммарной характеристики заболеваемости, которую имела бы популяция при наличии стандартной возрастной структуры, были рассчитаны стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости (табл. 2).

Как видно из табл.2, в возрастной группе 0-17 лет случаи заболевания раком тела матки не выявлены. В следующих возрастных группах отмечается неуклонный подъем величины стандартизованного

**Таблица 1.** Динамика изменения показателей смертности, летальности и агрессивности заболевания раком тела матки в Азербайджанской Республике за период 2007-2021 гг.

Годы	Общий коэффициент смертности (‰)	Коэффициент летальности (%)	Коэффициент агрессивности (абс.число)
2007 г.	1,8	19,4	0,4
2011 г.	2,6	15,5	0,5
2014 г.	2,8	20,5	0,5
2017 г.	3,0	23,0	0,5
2021 г.	3,5	19,9	0,5

показателя, пик которого приходится на возрастные группы 50-59 и 60-69 лет ( $1,5^{0}/_{0000}$  и  $2,3^{0}/_{0000}$  соответственно), с дальнейшим уменьшением его значения в возрастной группе 70 лет и выше ( $0,9^{0}/_{0000}$ ). Общерегionalный показатель, независимо от возраста, составил  $5,5^{0}/_{0000}$ .

шего коэффициента смертности за последние 15 лет (от  $1,8^{0}/_{0000}$  до  $3,5^{0}/_{0000}$ ).

4. Наименьшая величина летальности данной заболеваемости была отмечена в 2011 г. (15,5 %), наибольшая – в 2017 г. (23,0%).

5. При расчете коэффициента агрессивности

**Таблица 2.** Стандартизованный показатель заболеваемости раком тела матки в Азербайджанской Республике за 2021 год

Возраст	Интенсивный показатель ( $^{0}/_{0000}$ )	Средний стандарт	Стандартизованный показатель ( $^{0}/_{0000}$ )
0-17	-	39000	-
18-29	0,7	17000	0,1
30-39	1,2	12000	0,1
40-49	4,7	12000	0,6
50-59	17,3	9000	1,5
60-69	32,6	7000	2,3
70>	23,3	4000	0,9
$\Sigma$	7,3	100000	5,5

Таким образом, проведенные исследования выявили увеличение уровня заболеваемости раком тела матки на протяжении всего изучаемого периода, что свидетельствует о необходимости изменения организационных принципов работы, коррекции традиционных профилактических программ, более рационального использования системы смотровых кабинетов и женских консультаций.

#### Выводы:

1. Выявлена достаточно неблагоприятная ситуация в отношении заболеваемости раком тела матки в республике за период 2007 - 2021 гг., экстенсивный показатель которой за последние 15 лет составил, в среднем, 5,1%.

2. Результаты статистического анализа выявили значительное увеличение и неуклонный рост показателей интенсивности и пораженности заболеваемости раком тела матки за весь исследуемый период. Значения коэффициента интенсивности увеличивались на протяжении 15 лет более, чем в 1,8 раза ( $4,3^{0}/_{0000}$  -  $7,2^{0}/_{0000}$ ). Аналогичная ситуация складывалась и в отношении показателя пораженности заболевания, увеличение которого (почти в 2 раза к концу исследования) наблюдалось на протяжении всего изучаемого периода ( $23,2^{0}/_{0000}$  -  $44,3^{0}/_{0000}$ ).

3. Отмечена явная тенденция к увеличению об-

был выявлен средний и достаточно стабильный уровень значений данного показателя за исследуемый период (0,4-0,5).

6. Отмечается подъем величины стандартизованного по возрасту показателя, пик которого приходится на возрастные группы 50-59 и 60-69 лет ( $1,5^{0}/_{0000}$  и  $2,3^{0}/_{0000}$  соответственно). Общерегionalный показатель, независимо от возраста, составил  $5,5^{0}/_{0000}$ .

**Ключевые слова:** рак тела матки, заболеваемость, смертность, летальность.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Hyuna Sung., Jacques Ferlay., Rebecca L.Siegel, et.al. /Global Cancer Statistics 2020.
- GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, //CA Cancer J Clin 2021, v.71, p.209-249.
- Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстром Т. /Основы эпидемиологии. ВОЗ. Женева, 1994. с. 17-47.
- Мерабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы// Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии)./Руковод. для врачей, ч.1,СПБ, 2011,с.125-138.
- Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии (Методические рекомендации). М.: ФГБУ МНИОИ им.П.А.-Герцена, Минздрава РФ., 2014, 40 с.

# DÜNYADA VƏ AZƏRBAYCANDA YUMURTALIQ XƏRÇƏNGİNİN EPİDEMIOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

T.N.Kosayeva

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN CANCER IN THE WORLD AND IN AZERBAIJAN

T.N.Kosayeva

The article displays the epidemiological characteristics of ovarian cancer. There is described ovarian cancer incidence and mortality rates in different countries and influence of socio-economic factors, age and ethnicity features on disease rates. In addition, the 5-year relative survival rates for subtypes of epithelial ovarian cancer and the frequency of occurrence by stage are noted.

**Key words:** ovarian cancer, epidemiology

Yumurtalıq xərçənginin (YX) özünəməxsus əlaməti və patonomik simptomu olmadığı üçün hələ də “səssiz qatil” olaraq adlandırılır, klinik gedişinə və yüksək ölüm faizinə görə müasir onkologiyanın mühüm problemi olaraq qalır.

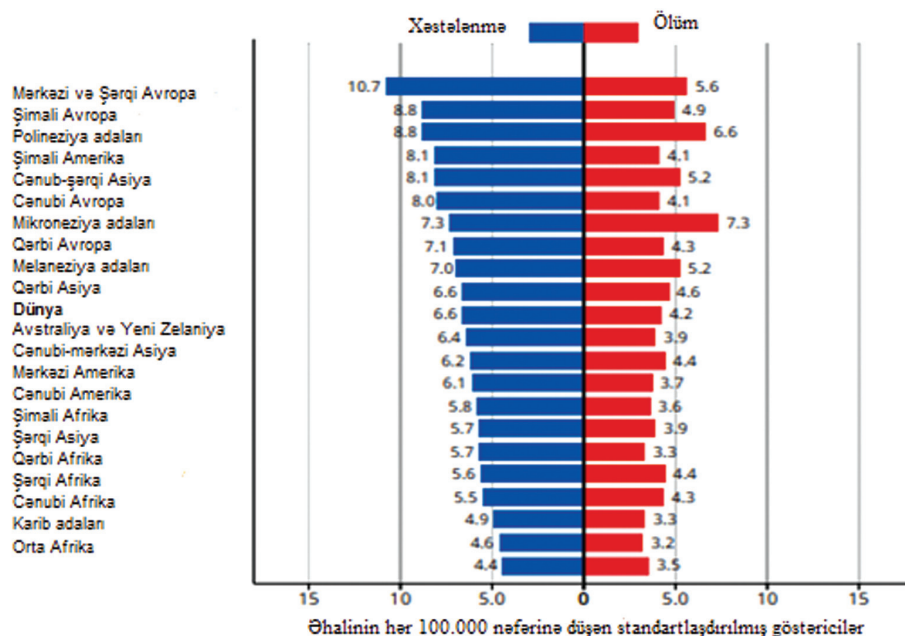
GLOBOCAN məlumatlarına görə, 2020-ci ildə dünyada YX ilə 313 959 (bütün bədxassəli şişlərin 1.6 %-i) yeni xəstələnmə halı və 207 252 (bütün bədxassəli xəstələnlərdən ölümlərin 2.1 %-i) ölüm halı qeydə alınmışdır. Qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli xəstəlikləri arasında 22.4% ilə 3-cü yeri, bu xəstəliklərdən ölüm strukturunda isə 30.8 % ilə 2-ci yeri tutmuşdur. Ölüm nisbətinin yüksək olmasına səbəb hər 5 xəstədən 4-də xəstəliyin gecikmiş mərhələlərdə aşkar olunmasıdır. Erkən mərhələdə xəstəliyin 5-illik yaşama göstəricisi 93% olduğu halda, gecikmiş mərhələdə bu rəqəm 30% təşkil edir ki, bu da erkən diaqnostika və profilaktikanın təkmilləşdirilməsi zərurətini yaradır

[1,2].

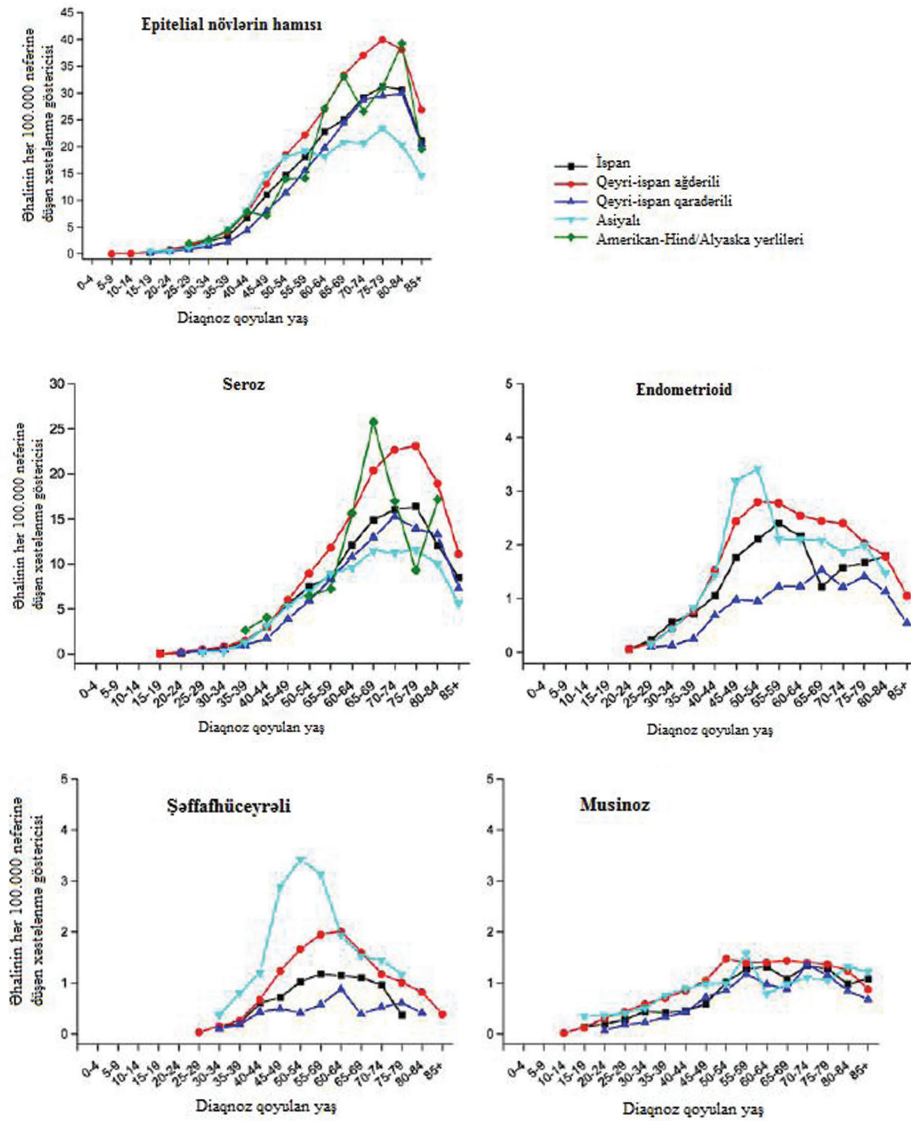
Xəstəlik dünyanın ayrı-ayrı ölkə və bölgələrində qeyri-bərabər yayılmışdır və bəzi hallarda fərq 7-8 dəfəyə qədər çatır. Yüksək xəstələnmə səviyyəsi Avropa, Şimali Amerika, Asiya ölkələrində qeydə alınır. Aşağı səviyyə Latın Amerika, Afrika, Avstraliya qitəsi ölkələrində müşahidə edilir. Dünya üzrə hər 100 000 nəfər əhaliyə hesablanan ən yüksək sayda xəstələnmə halı Latviyada - 16, ən aşağı səviyyə Mozambikdə - 0.5 qeydə alınmışdır. Ümumiyyətlə, ağdərillələrdə YX daha çox rast gəlinir.

Keçmiş SSRİ ölkələri arasında Qırğızıstanda YX 6-cı yeri, Qazaxıstanda 10-cu yeri, Türkmənistanda 13-cü yeri, Özbəkistanda isə 15-ci yeri tutur [1,3].

Azərbaycanda 2020-ci ildə 380 yeni xəstələnmə halı ilə hər iki cins üzrə 2.3% ilə 15-ci yeri, qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli xəstəlikləri arasında 33.4% ilə uşaqlıq boynu xərçəngindən sonra 2-ci yeri tutmuş-



Şəkil 1. Yumurtalıq xərçənginin xəstələnmə və ölüm göstəriciləri



Şəkil 2. Yumurtalıq xərçənginin alt tiplər, yaş və irqlər üzrə xəstələnmə göstəriciləri (ABŞ, 2010-2014)

dur. Xəstəliklərdən 270 ölüm halı qeydə alınmış, hər iki cins üzrə 2.6% ilə 12-ci və qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli xəstəliklərindən ölümün strukturunda 41.1% ilə 1-ci yerləri tutmuşdur [4,5]. Dünyanın müxtəlif bölgələrində xəstələnmə və ölüm göstəriciləri şəkil 1-də göstərilmişdir.

Seer.cancer.gov (ABŞ) məlumatlarına görə, 2021-ci ildə 21 410 yeni YX diaqnozu qoyulmuşdur və ölənlərin sayı 13 770 olmuşdur. Xəstələnmə və ölüm halları hər 100 000 qadına müvafiq olaraq, 10.9 və 6.5 təşkil etmişdir. Maraqlıdır ki, Amerikada hər 80 qadınlardan 1-i YX tutulma riskindədir, yəni qadınların ömür boyu yumurtalıq xərçənginə tutulma riski orta hesabla 1.2 % təşkil edir [6].

2014-2018-ci illər ərzində ABŞ-da YX ilə xəstələnmə göstəricisi hər 100 000 qadına 10.9 təşkil etmişdir. Ən yüksək göstəricilərə ağdərililəri qadınlarda (100 000 qadına 11.3), ən aşağı göstəricilərə Alyaska yerlilərində (100 000 qadına 8.5) rast gəlinmişdir. Əhali arasında yumurtalıq xərçəngi riskindəki irqi-etnik fərqlər qismən risk faktorlarının yayılması ilə izah olunur. Məsələn, oral kontraseptivlərin istifadəsi, uşaq-

lıq boruların bağlanması və ooforektomiya xəstələnmə riski azaldığı halda, menopauza dövründə hormonların istifadəsi bu riski artırır. Xəstələnmə göstəricilərində olduğu kimi, ölüm göstəricilərində də ən yüksək nisbət ağdərililəri qadınlarda (100 000 qadına 6.7), ən aşağı nisbət isə Asiya populyasiyasındadır (100 000 qadına 4.4) [7-11].

YX mənşəyi, histoloji forması, differensiasiya dərəcəsi, risk faktorları, proqnozu və müalicəsi ilə differensiasıdırılan bədxassəli şişlərin heterogen qrupunu əhatə edir. YX-nin 90%-ni epitelial şişlər təşkil edir, onlara başqa sözlə “yumurtalıq tipik xərçəngi” deyilir. Bu şişlər silindrik epitelidən inkişaf edir, vəzili strukturda olur. Beynəlxalq təsnifata əsasən, yumurtalıq xərçənginin 5 əsas forması ayırd edilir: Aşağı differensiasiyalı seroz karsinoma (HGSC-high grade serous carcinoma, 70%), endometrioid karsinoma (EC-endometrioid carcinoma, 10%), şəffafhüceyrəli karsinoma (CCC-clear cell carcinoma, 6-10%), yüksək differensiasiyalı seroz karsinoma (LGSC-low grade serous carcinoma, <5%) və musinoz karsinoma (MC-mucinous carcinoma, 3-4%). Digər bir təsnifata görə, yumurtalıq epitelial şişləri 2 tipə bölü-

nür: Tip I və tip II. Tip I-ə LGSC, EC, CCC, MC aiddir, yüksək differensiasiyalı və bioloji olaraq qeyri-aqressiv olurlar və adətən, KRAS, BRAF, PTEN mutasiyaları ilə xarakterizə olunurlar. Tip II-yə isə HGSC aiddir, aşağı differensiasiyalı və bioloji olaraq aqressiv olurlar və adətən P53, BRCA1/2 gen mutasiyaları ilə xarakterizə olunurlar [4,12-14].

YX-nin rastgəlmə tezliyi yaşa və etnik mənsubiyyətə görə dəyişir. YX hər yaşda rast gəlinə bilər. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi yaş artdıqca yüksəlir və ən çox (24.6%) 55-64 yaş qrupunda təsadüf edilir. Seroz karsinoma digər epitelial alt tiplərə nisbətən daha gec yaşlarda rast gəlinir və bu göstərici həyatın yeddinci onilliyində zirvəyə çatır. Ölüm göstəricisi isə 65-74 yaş qrupunda yüksək (28.8%) olur [6,15].

Seroz (100 000-ə 5.2), endometrioid (100 000-ə 1.1) və musinoz (100 000-ə 0.7) karsinomalar ilə ən yüksək xəstələnmə göstəriciləri qeyri-İspan ağdərili qadınlarda müəyyən edilir. Endometrioid (100 000-ə 1.1) və şəffafhüceyrəli (100 000-ə 1.0) karsinomaların ən yüksək göstəriciləri Asiya populyasiyasında rast gəlinir, bu digər etnik qruplardakı qadınlardan təxminən iki dəfə çoxdur. Əksinə, Asiya populyasiyasının qadınlığında seroz karsinoma ən aşağı göstəricilərə malikdir (100 000-ə 3.4). Şəffafhüceyrəli karsinomanın rastgəlmə tezliyi Asiya populyasiyasında gənc yaşlarda zirvəyə çatır [16-19].

Seroz karsinomaların əksəriyyətinin ilkin diaqnozu III (51%) və ya IV (29%) mərhələdə diaqnoz qoyulur, bu, HGSC-nin aqressiv xarakterini əks etdirir. Bunun əksinə, endometrioid, musinoz və şəffafhüceyrəli karsinomaların əksəriyyətinə (58%-64%) yumurtalıqın qeyri-epitelial şişləri kimi I mərhələdə diaqnoz qoyulur. Seroz karsinomada 5-illik yaşama göstəricisi 43%, endometrioid, musinoz və şəffafhüceyrəli karsinomalar üçün müvafiq olaraq 82%, 71% və 66% təşkil edir. 5-illik yaşama göstəricisi etnik mənsubiyyətdən asılı ola bilər. Belə ki, seroz karsinomada 5-illik yaşama göstəricisi qeyri-İspan ağdərili, Asiya və İspan qadınlığında 47-48%, afro-amerikan qadınlarda isə 36 % təşkil edir [20].

Keçən əsrin 70-ci illərinin sonlarından bugünə qədər yumurtalıq xərçəngindən ölüm hallarının sayı son onillikdə müalicə taktikasının təkmilləşdirilməsi səbəbindən 35 %-ə qədər azalmışdır [21]. Buna baxmayaraq, HGSC-nin üstünlük təşkil etməsi, spesifik erkən simptomların, adekvat diaqnostika metodlarının olmaması səbəbindən qadınlardan yarısından çoxunda 5-illik yaşama göstəricisi aşağıdır. Qeyd edək ki, HGSC üçün risk faktorları əksər hallarda naməlum olaraq qalır və bu, xəstəliyin profilkatikasını xeyli çətinləşdirir, bu da yeni diaqnostika üsullarını inkişaf etdirmək və müalicəni təkmilləşdirmək üçün əlavə meyarların hazırlanması üçün əsas yaradır.

**Açar sözlər:** yumurtalıq xərçəngi, epidemiologiya

## ƏDƏBİYYAT

1. Ovary fact sheets: GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization
2. Howlader N., Noone AM., Krapcho M., Miller D., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014, National Cancer Institute Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/), based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, 4 2017.
3. GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization /today/data/factsheets/population
4. Əmiraslanov Ə.T., Qazıyev A.Y. // Onkologiya, Bakı: Təhsil, 2010, s.831.
5. Azerbaijan, Source: GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, // World Health Organization
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database
7. Cibula D., Widschwendter M., Majek O., Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. // Hum Reprod Update 2011, v.17, p.55–67
8. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R., Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. // Lancet, 2008, v.371, p.303-314
9. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V., Gaitskell K., et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. // Lancet, 2015, v.385, p.1835–1842
10. Wentzensen N., Poole EM., Trabert B., et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. // J Clin Oncol, 2016, v.34, p.2888-2898
11. Wu AH., Pearce CL., Tseng CC., Pike MC. African Americans and Hispanics remain at lower risk of ovarian cancer than non-Hispanic whites after considering nongenetic risk factors and oophorectomy rates. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015, v.24, p.1094–1100
12. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours, 5th ed, // IARC: Lyon, France, 2020, v.4.
13. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2016
14. Prat J., D'Angelo E., Espinosa I. Ovarian carcinomas: At least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. // Hum. Pathol., 2018, v.80, p.11-27.
15. Siegel RL., Miller KD., Jemal A. Cancer statistics, 2020. // CA Cancer J Clin, 2020, v.69, p.7-34
16. Coburn SB., Bray F., Sherman ME., Trabert B. International patterns and trends in ovarian cancer incidence, overall and by histologic subtype. // Int J Cancer, 2017, v.140, p.2451–2460.
17. Matz M., Coleman MP., Sant M., et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). // Gynecol Oncol, 2017, v.144, p.405–413.
18. Peres LC., Risch H., Terry KL., et al. Racial/ethnic differences in the epidemiology of ovarian cancer: a pooled analysis of 12 case-control studies. // Int J Epidemiol, 2017.
19. Park HK., Ruterbusch JJ., Cote ML. Recent trends in ovarian cancer incidence and relative survival in the United States by race/ethnicity and histologic subtypes. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2017, v.26, p.1511-1518.
20. SEER 18 Registries, National Cancer Institute, 2017
21. <https://geo.iarc.fr/overtime/en/dataviz/trends>

## О ПЕРВОМ ЭТАПЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА РЕНТГЕНОВСКОЙ ТОМОГРАФИИ

*К.М.Абдуллаев, Г.М.Мамедов*

*Национальный центр онкологии, Азербайджанский институт  
усовершенствования врачей им.А.Алиева, г.Баку*

### CONCERNING THE FIRST PERIOD OF X-RAY TOMOGRAPHY APPLICATION

*K.Abdullayev, G.Mamedov*

The paper devoted to the first period of X-ray tomography till moment when computerized tomography was elaborated. During this 50 years period procedure of patient investigated named as simple (linear) X-ray tomography.

**Keywords:** X-ray tomography

Метод компьютерной томографии (КТ) уже на протяжении 50 лет широко применяется практически во всех областях клинической медицины [1]. Однако, сегодня, исследуя своих пациентов с помощью метода КТ, врачи, как правило, даже не помнят о том, что хронологически этому методу предшествовал другой рентгенологический метод - "рентгеновская томография" (РТ), который с успехом применялся для решения ряда диагностических задач также на протяжении 50 лет [2]. Данный факт побудил нас напомнить читателям тот факт, что именно попытки совершенствования метода РТ привели к созданию метода КТ, без которого невозможно представить современную медицину [3].

Не удивительно, что еще на заре внедрения в клиническую медицину X-лучей, врачи хотели иметь возможность рассматривать отдельные органы и делать рентгеновские снимки тканей, расположенных на определенной глубине. Так, уже в 1914 г на съезде врачей в г.Львове венский врач Карл Майер выдвинул идею получения рентгенограммы сердца, свободной от посторонних теней, затрудняющих исследование сердца. Он высказал мнение о том, что такие снимки можно получить путем синхронного, но разнонаправленного движения источника X-лучей и фотопленки по "зеркальным" друг другу дуговым траекториям, так чтобы центр вращения находился в области сердца. Майер полагал, что благодаря этому на полученном снимке четко будет выглядеть только сердце, а все остальное будет "размазанным".

Успешная попытка воплощения идеи Маейера в жизнь связана с французским врачом Андре Бокажу (Andre Bocage). Работая в Париже рентгенологом, А.Бокаж (1882-1953), с 1917 г начал изучать возможности получения послойных рентгеновских изображений тела человека. В 1921 г он получил патент на метод, позволяющий получать послойные рентгенологические снимки объекта путем съемки движущейся рентгеновской трубки параллельно перемещающемуся телу больного. Однако,

сконструированный им аппарат оказался громоздким и неудобным в работе, и не получил распространения в практической медицине [4].

Лишь в 1930 г итальянский инженер А.Валлебона (A.Vallebona) создал аппарат, способным на практике реализовать идею Бокажа. Им оказался механический сканер, обеспечивающий в момент съемки противоположно направленное движение как рентгеновской трубки, так и стола, на котором находится пациент. Этот принцип обеспечивал то, что на рентгенограмме четкими оставался лишь определенный, лежащий на конкретной глубине, слой тела пациента. Этот метод получения послойных изображений внутренней структуры объекта первоначально называли "рентгеновской планиграфией", а позже "рентгеновской томографией", от греческого *tomos* - сечение.

Метод РТ оказался весьма полезным, а аппарат для получения таких рентгенограмм называли "линейным томографом". Вскоре его еще более упростили и в итоге был создан, относительно простой и надежный рентгеновский линейный томограф и уже в 1934 г в Германии началось серийное производство линейных томографов. В том же году начался выпуск томографов и в бывшем СССР [5].

Метод РТ стал широко применяться на практике и, в первую очередь, для уточняющей диагностики заболеваний легких, в частности, для определения локализации каверн и опухолей. Позднее, с конца 40-х гг XX в метод широко использовался и в диагностике заболеваний пазух черепа. Наибольшее популярность получил метод съемки, при котором исследуемый объект неподвижен, а рентгеновская трубка и кассета с пленкой согласованно перемещались в противоположных направлениях. При этом, наиболее четко выявлялись детали объекта, расположенные перпендикулярно к направлению движения рентгеновской трубки. Контуры же деталей, расположенных продольно к движению трубки, "размазываются" на себя, на свои собственные тени [6].

Наряду с описанной выше “продольной” томографией, известна и “горизонтальная” томография. В 1946 г Дж.Френ (G.Frain) и Ф.Лакруа (F.Lacroix) создали аппарат, позволяющий получать фотографии поперечных срезов объекта в горизонтальной плоскости [7].

Принцип движущихся в момент съемки элементов аппаратуры оказался плодотворным. Его использовал финский стоматолог Ю.Паатеро, в 1949 г разработавший рентгеномографический аппарат для получения панорамного изображения зубочелюстной системы [8].

Такие аппараты, которые до сих пор широко применяются в стоматологии, обеспечивают вращение излучателя X-лучей и кассеты с пленкой (или цифрового детектора излучения) вокруг головы пациента по специальным траекториям. Это позволяет выделить область, охватывающую лицевой череп и формировать расположенное на цилиндрической поверхности панорамное изображение всех зубов пациента на обеих челюстных костях. Эти аппараты получили название “ортопантомографов”, а получаемые с их помощью фотоснимки - ортопантомограммами [9].

Надо подчеркнуть, что РТ с успехом использовалась в медицине на протяжении более полувека. К примеру отметим, что метод РТ использовался и в научно-клинической деятельности и нашего Центра - тогда НИИ рентгенологии и радиологии. Так, еще в середине 50-х гг XX в этот метод был использован в диагностике не только заболеваний легких, но и некоторых заболеваниях костно-суставной системы и желудочно-кишечного тракта (С.М.Гусман, И.И.Шаков и А.М. Лурье и др.) [10].

Вместе с тем, по мере появления более совершенного интроскопического оборудования и расширения сферы его применения в клинической практике использование РТ к концу 70-х гг XX в практически прекратилось. Ее заменили КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ). Но вытеснение РТ из клинико-диагностической практики было обусловлено, в первую очередь, КТ, годом рождения которой официально считается 1971 г [11].

Развитие метода КТ шло быстрыми темпами и выразилось в том, что за сравнительно короткий срок были созданы все более совершенные аппараты нескольких последовательных поколений. Вместе с тем, появление КТ не завершило развития диагностической интроскопии, поскольку почти одновременно с разработкой КТ появилась МРТ.

На основе феномена ядерного магнитного резонанса (ЯМР), открытого еще в 1937 г американским физиком И.Раби и в 1946 г отмечен в твердых телах и жидкостях швейцарцем Ф.Блохом и американцем Э.Парселлом, был разработан принципиально новый метод интроскопии - ЯМР-томография, который позднее назвали МРТ.

В 1973 г американский химик П.Лотербур издал статью “Создание изображения с помощью индуцированного локального взаимодействия; примеры на основе магнитного резонанса”, в которой описал принцип интроскопического метода визуализации на основе различной способности тканей отражать и поглощать электромагнитные волны. На его основе британский физик П.Мэнсфилд осуществил математическую обработку радиосигнала от просвечиваемого объекта. В итоге, был разработан принцип метода МРТ, который начал внедряться в медицину уже на протяжении конца 70-х гг XX в. Упомянутые авторы метода МРТ в 2003 г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Почти одновременное появление методов КТ и МРТ значительно обогатило диагностическую медицину, поскольку возможности визуализации разных тканей у КТ и МРТ имеют отличия: МРТ, не позволяя достаточно четко рассматривать кости, превосходно визуализирует разные мягкие ткани, а КТ в отношении визуализации мягких тканей уступает МРТ, но прекрасно различает мелкие детали костей.

В заключение отметим, что изложенное выше не только отражает основные события двух следовавших друг за другом этапов развития томографии, осуществляемой с помощью рентгенологического обследования, но и демонстрирует то, как развитие науки изменяло лицо диагностической медицины.

**Ключевые слова:** рентгеновская томография

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев К.М., Мамедов Г.М. Полувековой путь развития рентгеновской компьютерной томография. // Азерб. Ж. онкологии, 2021, N.2, с.45-47.
2. Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М. К 100-летию разработки метода рентгеновской томография.// Биомедицина, 2021, N.4, с.34-36;
3. Блинов Н.Н., Мазуров А.И. Современная роль рентгеновских технологий в медицинской интроскопии.// Мед.Тех.,1998, N.6, с.3-5
4. Mercier P. Andre Bocage and tomography or life of a man who should have been famous. // Hist, Sci, Med., 1998, v.32, p. 169-173D
5. Технические средства рентгенодиагностики. Под ред. И.А.Переслегина. М.: Медицина, 1981,376 с.
6. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина, 1978. с.65-66.
7. Кевеш Е.Л. Томография. Большая медицинская энциклопедия, 2-е изд. М.: Советская энциклопедия, т.32, 1963, с.84-395.
8. Чикирдин Э.Г., Мишкинис А.Б. Техническая энциклопедия рентгенолога. М: МНПИ, 1996, 473 с.
9. Paatero Y. A new tomographical method for radiographing curved outer surfaces.// Acta Radiologica, 1949, v.32, p.177-184;
10. Бахшалиева Н.А. Научно-исследовательские работы, выполненные в Национальном центре онкологии Минздрава Азербайджанской Республики с 1941 по 1970 г//Азерб. Ж. онкологии и смежных наук, 1998, N.1, с.98-105;
11. History of computerised tomography development. Ed. A.Lee etc. London, 1980, 214 p.



# BURUNUN HƏCMLİ QÜSURLARININ PARAMEDIAN ALIN DİLİMİ İLƏ ARADAN QALDIRILMASI ÜSULUNUN SƏMƏRƏLİLİYİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ

*K.N.Əmirəliyev, Ç.R.Rəhimov*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## STUDYING THE EFFECTIVENESS OF THE PARAMEDIAN FOREHEAD FLAP FOR RECONSTRUCTION OF LARGE NASAL DEFECTS

*K.Amiraliyev, Ch.Rahimov*

Large nasal defects can occur after traumatic injuries and mainly after radical surgery associated with tumor diseases. The most effective result in reconstructive operations to eliminate defects can be achieved with the use of local tissues. However, if small and medium-sized defects can be repaired with local flaps, more complex methods are required to repair large-sized defects. Despite the fact that the use of regional pedicled flaps is a technically more complex surgical approach, using these flaps can achieve higher aesthetic and functional results. This article is devoted to the evaluation of aesthetic and functional results after the restoration of large nasal defects with a forehead flap in our practice.

**Keywords:** large nasal defect, reconstruction, forehead flap

Giriş. Burun insan bədəninin ən öndə yerləşən və ən görünən orqanıdır. Bu orqanda yaranan həcmli qüsurlar həm estetik, həm də funksional baxımdan pasiyentlərimizi son dərəcə narahat edir.

Burunun həcmli qüsurları travmatik zədələnmələr və əsasən burun dərisinin xərçəngi ilə bağlı radikal cərrahi əməliyyatlardan sonra yarana bilər [1, 2].

Burunun həcmli qüsurlarının rekonstruksiyası texnikası təxminən 3000 il əvvəl qədim Hindistanda tətbiq edilməyə başlanmışdır (Hind üsulu) [3]. Bir müddət unudulan bu üsul XIX əsrin əvvəlində ingilislərin Hindistana gəlməsi ilə yenidən gündəmə qayıdır və bu da burun qüsurlarının rekonstruksiyasında alın dilimindən istifadəsinin əsasını qoyur. Sonrakı dövrlər bu üsul müxtəlif cərrahlar tərəfindən təkmilləşdirilmişdir [4]. Hal-hazırkı dövrə qədər də burun dərisinin şiş qüsurlarının rekonstruksiyasının müxtəlif variantları arasında alın dilimi ən geniş yayılmışı olub, həcmli və mürəkkəb qüsurların aradan qaldırılmasında qızıl standart hesab edilir (şəkil 1) [1, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Bunlarla yanaşı, hesab edirik ki, bu üsulun funksional və estetik göstəricilərinin böyük kliniki materialda öyrənilməsi, üz-çənə və plastik cərrahiyyədə, eləcə də onkologiyada öz səmərəli töhvəsini verməlidir.

Tədqiqat işinin məqsədi burun dərisinin geniş şiş qüsurlarının rekonstruksiyasında alın diliminin funksional və estetik göstəricilərinin qiymətləndirilməsidir.

**Material və metodlar.** Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə klinikasının üz-çənə cərrahiyyəsi və Onkoloji klinikasının baş və boyun şişlərinin cərrahiyyəsi şöbələrində 2015-2022-ci illərdə burun dərisinin yerli-yayılmış xərçəngi olan 28 xəstədə



**Şəkil 1.** Paramedian alın dilimi və onu qidalandıran arteriyanın (supratroclear arteriya) sxematik görüntüsü

şişin radikal rezeksiyasından sonra qüsurun alın dilimi vasitəsi ilə rekonstruksiyası aparılmışdır. Əməliyyatdan öncə xəstələrdən şişin götürülməsindən sonra əmələ gələcək qüsurun aradan qaldırılması üçün alın dilimindən istifadəsi barədə razılıq alınmışdır.

Əməliyyat metodikası: alın dilimi ilə bərpa əməliyyatı iki etapda keçirilmişdir. Birinci mərhələ ümumi anesteziya altında aparılmışdır. Dilimin ölçüləri və forması qüsurun həcminə uyğun hər bir kliniki halda fərdi götürülmüşdür. Qüsurun yerləşməsindən asılı olaraq dilim orta xəttədən sağdan və ya soldan götürülmüşdür. Dilimin ayaqcığı qaşın içəri kənarında, orta xəttədən təxminən 1,5-2 sm bayıra olan sahədə yerləşir. Dilim supratroclear arteriyanın yerləşdiyi proeksiyada yuxarıdan aşağıya doğru ayrılıraq formalaşdırılmışdır. Dilimin diseksiyası yuxarıda subaponevrotik qatda,

Cədvəl 1. Xəstələrin xarakteristikası

Xarakteristika		Xəstələrin sayı
		№
Xəstələrin cinsi	Kişi	17
	Qadın	11
Xəstələrin orta yaşı		58,7
Birincili şişin yayılma dərəcəsi	T3	21
	T4	7
Şişin histoloji quruluşu	bazalhüceyrəli xərçəng	20
	yastı hüceyrəli xərçəng	8
Şiş qüsuru növü	Yalnız dəri	17
	Xarici burunun bütün strukturları	11

dilimin ayaqçıqına yaxınlaşdıqda isə, qidalandırıcı arteriyanın (supratroclear arteriya) dilimə daxil edilməsi məqsədi ilə, supraperiostal qatda icra edilmişdir. Donor zonası ya birincili, ya da sərbəst dəri dilimləri hesabına bağlanmışdır. Birinci cərrahi əməliyyatdan 3-5 həftə sonra ikinci etapda, yerli anesteziya altında, ayaqçıqın kəsilməsi aparılmışdır. Tədqiqatda xəstələrin kliniki göstəriciləri, rekonstruktiv dilimin ölçüləri, onun formalaşdırılması müddəti, yerli ağırlaşmalar, funksional və estetik nəticələr araşdırılmışdır.

Yerli ağırlaşmalar tikişlərin çatışmazlığı, dilimin kənarı, hissəvi və total (subtotal) nekrozu kimi təsnif edilmişdir. Estetik nəticələr xəstələrin hamısında, funksional nəticələr isə xəstələrin 11-də qiymətləndirilmiş və bu zaman yaxşı, kafi və qeyri-kafi meyarlarından istifadə edilmişdir.

**Nəticələr.** Tədqiqat obyektini olan 28 xəstədən 17-si kişi, 11-i qadın olmuşdur. Xəstələrin orta yaşı 58,7 təşkil etmişdir. Şiş prosesinin yayılma dərəcəsi 21 xəstədə T3, 7 xəstədə T4 mərhələsinə uyğun gəlmişdir. Şişin morfoloji quruluşuna görə xəstələrin 20-də bazal hüceyrəli, 8-də yastı hüceyrəli xərçəng müəyyən edilmişdir. Qüsurun növünə görə, 17 xəstədə ancaq burun dərisinin qüsurları, 11 xəstədə isə burunun digər strukturlarının da daxil olduğu, tam qatlı qüsurlar olmuşdur (cədvəl 1).

Bərpaedici dilimin formalaşdırılması müddəti cərrahın bacarığından asılı olaraq 25-50 dəqiqə olmuşdur. Götürülən alın dilimlərinin orta ölçüləri 2,0x6,0 sm-dən 2,5x8,0 sm-ə qədər olmuşdur (şəkil 2-5).



Şəkil 2. Əməliyyat zamanı sərhədlərin qeyd edilməsi



Şəkil 3. Şişin götürülməsindən sonra yaranan qüsür

Burun dərisinin şiş qüsuru ilə olan 17 xəstədə sadəcə alın dilimi, tam qatlı qüsurları olan 11 xəstədə isə iki fərqli dilimdən istifadə edilmişdir. Burada alın dilimi ilə yanaşı burun-dodaq dilimi əlavə edilmişdir (8 xəstə), 3 xəstədə isə burun qanadlarının bərpası üçün qulaq seyvanından qığırdaq götürülmüşdür (kombinə olunmuş plastika).



Şəkil 4. Qüsurun alın dilimi ilə bərpası



Şəkil 5. Əməliyyatdan 1 il sonra pasientin xarici görünüşü

Yerli ağırlaşmalar 8 xəstədə (28,6%) qeydə alınmış və özünü tikişlərin çatışmazlığı (5 xəstə) və dilimin kənar nekrozu (3 xəstə) şəklində göstərmişdir (cədvəl 2).

dilimlər və sərbəst mikrocərrahi transpantatlar eyni etibarlılığa malikdir [1, 9, 19].

Tədqiqat işinə daxil olan 28 xəstədə icra edilən re-

Cədvəl 2. Alın dilimi ilə rekonstruksiyanın yerli ağırlaşmaları

Yerli ağırlaşmalar	Xəstələrin sayı	
	N	%
Tikişlərin çatışmazlığı	5	17,9%
Dilimin kənar nekrozu	3	10,8%
Cəmi	8	28,6%

Cədvəl 3. Rekonstruktiv əməliyyatın funksional və estetik nəticələri

Nəticələr	N	Nəticələrin qradasiyaları		
		yaxşı	kafi	qeyri-kafi
Funksional	11	4	6	1
Estetik	28	10	14	4

Rekonstruktiv əməliyyatın funksional və estetik nəticələri cədvəl 3-də göstərilmişdir.

Cədvəl 3-dən göründüyü kimi yaxşı və kafi funksional nəticələr 11 xəstənin 10-da (90,9%), yaxşı və kafi estetik nəticə isə 28 xəstənin 24-də (85,7%) qeydə alınmışdır.

**Müzakirə.** Paramedian alın dilimi dərinin keyfiyyətinə və qan təchizatına görə burunun həcmli qüsurlarının aradan qaldırılması üçün ideal donor zonasıdır. Alın nahiyəsinin qan təchizatı aşağıdan supraorbital və supratroclear (aa. supraorbitalis et supratrochlearis), yuxarıdan və yanlardan isə səthi gicgah, qulaqarxası və ənsə arteriyaları (aa. temporalis superficialis, posterior auricularis et occipitalis) vasitəsi ilə həyata keçirilir.

Bizim tədqiqatda 28 xəstədə olan burnun şiş qüsurları paramedian alın dilimindən istifadə etməklə müxtəlif variantlarda bərpa edilmişdir. Xəstələrin 5-də (17,9%) dilimin distal kənarı boyu tikişlərin çatışmazlığı müşahidə edilmiş, lakin yaranın birincili sağalması təmin edilmişdir. Xəstələrin 3-də (10,7%) dilimin kənar nekrozu baş vermiş, bu nahiyə ikincili tikişlərlə işlənmiş və sonradan ağırlaşmasız reepitelizasiya olmuşdur. Bu dilimin istifadə edildiyi heç bir halda onun təkrari əməliyyata ehtiyacı olacaq hissəvi və ya total (subtotal) nekrozu müşahidə edilməmişdir. Qeyd edilən nəticələr ədəbiyyat məlumatları ilə uzlaşır [10, 11, 12].

Biz həmçinin çoxsaylı müəlliflər ilə həmrəylik ki, paramedian alın dilimi burunun istənilən yerləşməli və ölçülü qüsurlarında etibarlı bərpaedici materialdır və bu dilimdən istifadə etməklə yaxşı və kafi estetik və funksional nəticələr əldə etmək mümkündür [3, 14, 15, 16, 17]. Baxmayaraq ki, hazırkı dövrdə üz-çənə nahiyəsinin qüsurlarının rekonstruksiyasında sərbəst transpantatlar etalon standart rolunu oynayır, müqayisəli şərtlər daxilində qidalanan ayaqcıqlı dilimlərin istifadəsi haqda olan məlumatlar da ləng, lakin davamlı olaraq artır. Hesab olunur ki, bir çox hallarda regionar və mikrocərrahi dilimlər eyni göstərişlər daxilində rəqabətliyərlər və hər bir üsulun mənfi və müsbət cəhətləri vardır [18, 19]. Eyni zamanda qeyd edilmişdir ki, qidalanan ayaqcıqlı

konstruktiv əməliyyatlardan sonra qeyri-kafi funksional və estetik nəticələr müvafiq olaraq 11 xəstənin birində (9,1% və 28 xəstənin 4-də (14,3%) qeydə alınmışdır ki, bu da bir daha yuxarıda qeyd edilən nəticələrlə uzlaşır.

**Yekun.** Burun dərisinin şiş qüsurları paramedian alın dilimi vasitəsi ilə müvəffəqiyyətlə bərpa edilə bilər. Bu dilimlə rekonstruksiyanın müsbət nəticələri dərinin rəngi, teksturası və qalınlığı ilə izah olunur. Digər tərəfdən paramedian alın dilimi burunun şiş qüsurlarının rekonstruksiyasında ən optimal rekonstruksiya üsulu rolunu oynayır, adekvat estetik və funksional nəticələri təmin edir.

**Açar sözlər:** burunun həcmli qüsuru, rekonstruksiya, alın dilimi.

## ƏDƏBİYYAT

- Rohrich R.J., Griffin J.R., Ansari M., Beran S.J., Potter J.K. Nasal reconstruction – Beyond aesthetic subunits: a 15-year review of 1334 cases. //Plastic and Reconstructive Surgery, 2004, v.114, p.1405-1416. <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000138596.57393.05>
- Əmirəliyev N.M., Əmiraslanov A.Ə. Baş-boyun şişləri, Bakı, 2012, 436 s.
- Converse, J. M. Corrective and reconstructive surgery of the nose. //Reconstructive Plastic, Surgery, Philadelphia. 1977, v.1, p.195–270.
- Rohrich R.J., Barton F.E. and Hollier L. Nasal reconstruction. In: Aston S.L., Beasley K.W., Thorne C.H. Eds., Grabb and Smith's plastic surgery (5th Ed).// Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p.513-529.
- Mukta V., Brijesh M. Complex nasal reconstruction using extended Paramedian forehead flap: a case report. //Cancer Biology and Therapeutic Oncology. 2018, v.2, p. 2-5.
- Cintra H.P., Ana A.B., Holanda T. et al. Use of mid-forehead flap in nasal reconstruction. //Revista Brasileira de Cirurgia Plastica, 2013, v.28, p.212-217
- Иванов С.А., Хоров О.Г. Приобретенные сквозные дефекты крыла носа. Общие принципы и способы реконструкции. // Проблемы Здоровья и Экологии, 2019, v.61, p.4-12
- Moghadam M.A., Moghadam S.A. Use of forehead flap for nasal tip reconstruction after traumatic nasal amputation (a case report). //Word Journal of Plastic Surgery, 2017, v.6, p.361-364
- Menick F.J. Nasal reconstruction. //Plastic and Reconstructive Surgery. 2010, v.125, p.1-14
- Stephen S., Park M. The Single-stage forehead in nasal recon-

- struction an alternative with advantages. //Archives of Facial Plastic Surgery, 2002, v.4, p.32-36.
11. Коропотов М.А., Яковлева Л.П., Стелмах А.К., Пустынский И.Н. Реконструктивные операции у больных с опухолями кожи носа. //Анналы Хирургии, 2014, т.2, с.1-8.
  12. Hafiz A., Huriyate E., Bestari J., Budiman J., Munilson J. Paramedian forehead flap for reconstruction of the nose. //Majalah Kedokteran Andalas, 2015, v.38 p.147-154.
  13. Millard, D. R. "Midline forehead skin flap.//Grabb's Encyclopedia of Flaps 2009, v. 1, p.99-100.
  14. Mohamed M., Eldehn A. Forehead flap in coverage of nasal defects: Our experience. //Modern Plastic Surgery. 2020, v.10, p.1-8. Doi:10.4236/mps.2020.101001
  15. Giacomo C., Karim T., Alessandro B., Fabiana A. et.al. Regional flaps in head and neck reconstruction: a reappraisal //Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2015, v.73, e1-e571, <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.10.021>
  16. Keshk T.F., El-Kased A.F., El-Sakka D.M. et.al. Outcomes of paramedian forehead flap for reconstruction of large nasal defects: Menoutia experience.// Menoutia Medical Journal, 2019, v.32 p.1282-1288
  17. Correa B.J., Weathers W.M., Wolfswinke E.M. et.al. The forehead flap: the gold standart of nasal soft tissue reconstructions //Semin Plast Surg., 2013, v.27, p.96-103
  18. Salgarelli A.C., Bellini P., Multinu A., Magnoni C. et.al. reconstruction of nasal skin cancer defects with local flaps. //Journal of Skin Cancer, 2011, v.1-8. Doi:10.1155/2011/181093
  19. Brenner M.J., Moyer J.S. Skin and composite grafting techniques in facial reconstruction for skin cancer.// Facial Plastic Surgery Clinics of North America, 2017, v.25, p.347-363. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2017.03.007>

# СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Ю.А.Ахмедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

## SEROEPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LYMPHOTROPIC VIRAL INFECTIONS, DETECTED AT LYMPHOMA PATIENTS IN AZERBAIJAN

Y.A.Akhmedov

The paper is dedicated to spreading of lymphotropic viral infections, detected at lymphoma patients living in Azerbaijan.

The author presents results of his own serological and molecular genetic investigations which reflected degree of spreading of infections caused with herpetic viruses at patients with lymphomas.

**Key words:** viral infection, lymphomas

Как известно, вирусные инфекции, которые, сами по себе, составляют более 90% всей инфекционной патологии человека, сегодня имеют широкое распространение среди находящихся в профильных стационарах онкологических и, в первую очередь, онкогематологических больных [1].

В этом смысле самостоятельное и важное для онкологии значение имеют лимфотропные вирусные инфекции, важнейшими из которых должны быть признаны инфекции, вызванные вирусами относящиеся к семейству Herpesviridae, а также лимфотропные ретровирусы человека HTLV-1 и HTLV-2 [2].

Заметим, что если из широко распространенных вирусов человека к семейству Retroviridae относятся лишь HTLV-1, то в состав семейства Herpesviridae входят 8 широко распространенных вирусов, способных инфицировать человека. Ими являются: вирусы простого герпеса (HSV), вирус опоясывающего герпеса (HZV), вирус цитомегалии (CMV) и вирус Эпштейна-Барр (EBV) [3].

Учитывая, что среди онкологических больных наиболее распространены HSV, HZV, CMV и EBV, а также HTLV-1, мы, в нескольких клинико-лабораторных наблюдениях оценили широту распространения перечисленных выше лимфотропных вирусных инфекций среди находившихся в отделении

гематологии Национального центра онкологии больных лимфомами (ЛФ), живущих в Азербайджане [3, 4, 5, 6, 7]. В настоящей публикации мы обобщили основные результаты всех этих наблюдений.

**Материалы и методы.** В наблюдение были включены 500 больных ЛФ, в числе которых было 250 больных ходжкинской ЛФ и 250 больных неходжкинскими ЛФ. В качестве контрольной группы были использованы 500 взрослых здоровых лиц из числа безвозмездных доноров крови (контрольная группа).

Сыворотки, полученные из образцов крови этих больных и здоровых лиц с помощью соответствующих коммерческих тест-систем иммуноферментного метода были дважды исследованы на наличие в них антител к антигенам указанных выше вирусов: anti-HSV, anti-HZV, anti-CMV, anti-EBV и anti-HTLV1.

В первом исследовании осуществляли поиск “суммарных” антител, наличие которых считали серологическим признаком персистентных инфекций, не сопровождавшихся активной репродукцией вирусов.

Во втором исследовании проводили поиск соответствующих антител, относящихся только к IgM и являющихся серологическим признаком репродуктивных инфекций, сопровождавшихся активной репродукцией герпетических вирусов. IgM-

**Таблица 1.** Частота выявления антител к лимфотропным вирусам у больных лимфомами (КА) и у здоровых лиц

Выявлены	у больных ЛФ	у здоровых лиц
anti-HSV	91,2 + 1,3%	89,4 + 1,4%
anti-HZV	83,2 + 1,7%	81,2 + 1,7%
anti-CMV	65,2 + 2,1%	62,2 + 2,2%
anti-EBV	87,6 + 1,5%	85,0 + 1,6%
anti-HTLV	2,8 + 0,7%	0,8 + 0,4%

антитела к HTLV1 не определяли.

**Результаты и обсуждение.** В таблицу 1 сведены результаты, полученные при первом серологическом обследовании сывороток крови больных ЛФ и здоровых лиц.

Очевидно, что частоты выявления «суммарных» антител ко всем герпетическим вирусам у больных ЛФ не имели статистически устойчивых отличий от частот выявления этих же антител у здоровых лиц из контрольной группы. Это обстоятельство позволяло полагать, что степень инфицированности больных ЛФ, оцениваемая по частоте выявления у них анamnестических антител к соответствующим вирусам не отличалась от таковой у здоровых лиц.

В то же время, частота выявления «суммарных» антител к ретровирусу человека у больных ЛФ заметно превосходила таковую у здоровых лиц из контрольной группы, причем, это различие носило статистически устойчивый характер при  $p < 0,05$ . Этот факт мы связали с возможной прямой причастностью инфекции, вызванной HTLV, к возникновению, по меньшей мере, некоторых из ЛФ [7]. Учитывая, что anti-HTLV1 были выявлены лишь в 14 сыворотках, мы отказались от их повторного исследования на наличие в них IgM-антител.

Далее, мы сопоставили результаты второго серологического исследования на наличие IgM-антител тех сывороток, в которых ранее были выявлены «суммарные» антитела к герпетическим вирусам. Эти результаты представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Частота выявления IgM-антител к герпетическим вирусам у больных лимфомами (КА) и у здоровых лиц

Выявлены	у больных ЛФ	у здоровых лиц
IgM-anti-HSV	44,7%	6,0%
IgM-anti-HZV	15,2%	3,8%
IgM-anti-CMV	4,2%	1,2%
IgM-anti-EBV	26,8%	3,8%

Из этой таблицы следует, что частота выявления IgM-антител у обследованных лиц существенно отличалась от частоты выявления у них «суммарных» антител. Так, при всех герпетических инфекциях частоты выявления IgM-антител, как маркеров репродуктивных инфекций, в сыворотках больных ЛФ оказались больше, чем в сыворотках здоровых лиц из контрольной группы.

Этот факт позволял полагать, что в нашем наблюдении более перmissивными в отношении репродуктивных герпетических инфекций оказались больные ЛФ, а менее перmissивными - здоровые лица. Это косвенно указывало на то, что больные ЛФ по-видимому отличались большей степенью иммунокомпromетации, а здоровые лица из контрольной группы - наибольшей степенью иммунокомпетентности.

Сравнивая полученные результаты, мы от-

метили, что наиболее высоким показателем выявления IgM-антител у больных ЛФ оказался при HSV-инфекции. Этот показатель более, чем в 7 раз превышал таковой у здоровых лиц из контрольной группы.

Второе место по частоте выявления IgM-антител «заняла» EBV- инфекция. При этой инфекции частота выявления IgM-антител у больных ЛФ также более чем в 7 раз превосходила этот же показатель у здоровых лиц из контрольной группы.

Третье место по частоте выявления IgM-антител «заняла» HZV- инфекция. В этом случае частота выявления этих антител у больных ЛФ составила лишь 15% и превысила аналогичный показатель у здоровых лиц только в 4 раза.

Наконец, последнее место по частоте выявления IgM-антител «заняла» CMV-инфекция, при которой они выявились у 4,2% больных ЛФ и у 1,2% здоровых лиц из контрольной группы.

Таким образом, согласно представленным выше результатам, наиболее часто в репродуктивной форме протекала HSV-инфекция - у больных ЛФ она составила более 40% всех форм течения этой инфекции. Остальные инфекции протекали в такой форме значительно реже.

Последнее обстоятельство, на наш взгляд, позволяло объяснить то, почему HSV-инфекция имеет наиболее важное клиническое значение у больных ЛФ [8].

Поскольку наличие IgM-антител указывало на

развитие репродуктивных форм указанных выше инфекций, мы полагали, что больные ЛФ отличались наиболее выраженной перmissивностью к развитию репродуктивных форм герпетических инфекций и характеризовались наиболее высоким риском реактивации латентно персистирующих вирусов.

**Ключевые слова:** вирусные инфекции, лимфома

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Н.Д. Герпесвирусная инфекция - общая характеристика./Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2013, с.599-611;
2. Мамедов М.К. О новой международной классификации ретровирусов.// Биомедицина, 2007, N.3, с.27-28;
3. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Солтанов А.А. и др. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих

- в Азербайджане.//Биомедицина, 2018, N.1, с.33-35;
4. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А. и др. Серопозитивность в отношении вируса ветряной оспы/ опоясывающего герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.//Современные достижения азербайджанской медицины, 2018, N.2, с.20-24;
  5. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Солтанов А.А. и др. Серопозитивность в отношении вируса цитомегалии среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.//Современные достижения азерб. медицины, 2018, N.1, с.16-19;
  6. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Солтанов А.А. и др. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.//Биомедицина, 2018, N.2, с.33-35;
  7. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Джавадзаде С.Н. и др. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана.// Совр. достижения азерб. медицины, 2017, N.3, с.33-36;
  8. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Мамедов М.К. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами.// Современные достижения азерб. медицины, 2020, N.3, с.3-5;

## VƏRƏM LİMFADENİTİ VƏ DİGƏR BOYUN ADENOPATİYALARIN KOMPÜTER TOMOQRAFIYA DİFFERENSASIYASI

A.T.Kazimov, S.S.Vətənxa, S.A. Səriyev  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

### TUBERCULOSIS LYMPHADENITIS DIFFERENTIATION WITH OTHER NECK ADENOPATHIES BY COMPUTED TOMOGRAPHY

A.Kazimov, S.Vatankha, S.Sariyev

The aim of this study was the assessment a role of computed tomography in differentiation of inflammatory lymphadenitis in particular a tuberculosis process with other pathological lymphadenopathies. There was a clinical data of 28 patients which appeal and were sent by other hospitals for radiological and morphological diagnostic exploration.

In our experience we got a reliable radiologic signs and implement this information for our future investigations. A comprehensive approach to this problem let us truly differentiate a various kind of lymphadenopathies.

**Key words:** lymphadenitis, tuberculosis, computed tomography

90-cı illərin əvvəlində ÜST vərimi səhiyyə sahəsində global problem kimi qeydə aldı. 2022-ci ilin əvvəlinə vərəmə rastgəlmə tezliyi hər 100000 nəfərə 125 hal kimi dəyərləndirilmişdir [1,2]. Ümumi xəstələnmə tezliyində ilə 1-2% qədər azalma müşahidə edilir. Ümumi məlumatlara görə vərimi epidemiya kimi 2030-cu ilə kimə lokallaşdırmaq nəzərdə tutulur. Daha çox inkişaf etməkdə olan ölkələrin vətəndaşları yoluxur. Dünya üzrə ən aşağı göstəricilər BƏƏ, İslandiya, Puerto Riko kimi ölkələrdə qeydə alınmışdır. Hazırda Azərbaycan Respublikasında rəsmi statistikaya görə, 8 minə yaxın vərimli xəstə var [1]. Dünya siyahısında xəstələnməyə görə Azərbaycan 131-ci yerdədir.

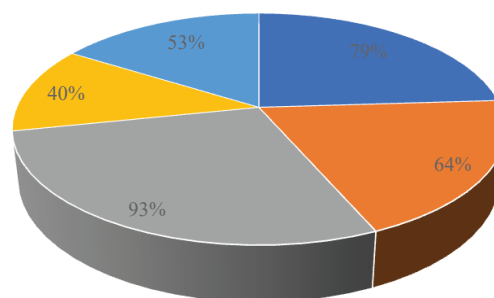
Multispiral kompyuter tomoqrafik müayinə ekstratorakal zədələnmələrin təyində çox vacib rola malikdir [3,4]. Bunlar arasında çox rast gəlinən sümük, limfa düyünləri, peritoneal toxumanın vərimini qeyd etmək olar [5,7]. Diaqnositik müayinələrdən əlavə xəstəliyin morfoloji verifikasiyası həlledici rola malikdir. Əsas metodlardan US altında limfa düyünlərinin insizion biopsiyası, KT altında Jamshidi biopsiyaları qeyd etmək olar [6,7].

**Material və metodlar.** Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərilmiş və müraciət etmiş 28 xəstənin məlumatları təhli edilmişdir. Müayinələr Siemens Somatom Emotion 16, Siemens Definition Flash 2x128 dual enerjili multispiral avadanlıqlarda aparılmışdır. Xəstələrin müayinəsi zamanı Ultravist-300 və 370 qeyri ion suda həllolunan kontrast maddədən istifadə olunmuşdur. Medtron avtomatik injektoru vasitəsilə 3 ml/san, 80 ml məhlulun bol-yuslu yeridilməsi təmin edilmişdir. Müayinələr zamanı şüa dozasının optimizasiyasına maksimum riayət edilmişdir. İki fazalı aretrial və venoz fazalarda görüntülər alınmış və təhli edilmişdir. Kompleks müayinələrin aparılmasından sonra kliniki rəy verilmişdir.

**Alınan nəticələr.** Aparılmış müayinələr zamanı 2017-2022-ci illərdə xəstəxanay vərəm limfaedinitinə şübhəli 28 xəstə müarciət etmişdir. Bunlardan 15 qadın (53%, 13 kişi (47%) xəstə olmuşdur. Xəstələr 16-43 yaş qrupları arasında olmuşdur. Bütün xəstələrdə diaqnoz histoloji olaraq verifikasiya olunmuşdur. 17 xəstədə (61%) eksizion limfa düyün biopsiyası (şəkil 1), 11 xəstədə (39%) US altında insizion biopsiya olunmuşdur.

Müayinə zamanı vərimi şübhələndirən əsas radioloji əlamətlər bunlar olmuşdur: limfa düyünün periferik hissəsinin kontrast toplanması bu xüsusiyyət 22 xəstədə aşkar olunmuşdur (79%), ətraf piy toxumasında infiltrasiyanın vizualizasiyası 18 xəstədə (64%) bu əlamət ekstrakapsulyar yayılımı göstərməkdədir, daxili mərkəzi hissənin nekrozu və kistik transformasiyası 26 xəstədə (93%), limfa düyünlərində kirəc əlavələri 11 xəstədə (40%), boynun bilateral limfadenopatiyası 15 xəstədə (53%) müşahidə edilmişdir (diaqram 1).

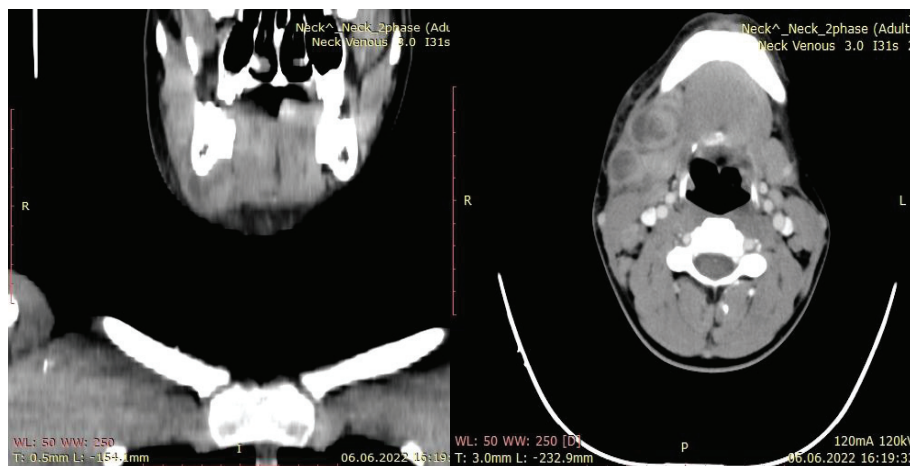
əsas radioloji əlamətlər



- periferik hissəsinin kontrast toplanması
- ətraf piy toxumasında infiltrasiya
- daxili mərkəzi hissənin nekrozu
- limfa düyünlərində kirəc əlavələri
- boynun bilateral limfadenopatiyası

**Diaqram 1.** Əsas radioloji əlamətlərin mütləq sayı





**Şəkil 1.** 18 yaşlı xəstənin frontal və aksial kəsiklərdə kontrastlı KT görüntüsü, sağ III səviyyədə daxili nekrotik, periferik qabığı kontrast toplayan və daxilində kirəc əlavələri olan patoloji xarakterli limfadenopatiya. Xəstədə eksizyon biopsiya vasitəsilə vərəm limfadeniti diaqnozu təsdiq olunmuşdur

Yanaşı olaraq 2 xəstədə (7%) aktiv ağciyər vərəmi, 3 xəstədə isə immunodefisit sindromu qeydə alınmışdır.

Boyun limfadenopatiyasının bir çox səbəbi var. Vərəm limfadeniti əsas radioloji fərqlər, boyun yumşaq toxumaları orqanlarında, birincili şişin aşkar edilməsini qeyd etmək olar, ən çox rast gəlinən və boyun limfa düyünlərinə metastaz verən burun udlaq və udlağın digər nahiyələrinin xərçəngi, qırtlaq və qalxanavari vəzinin bədxassəli törəmələrini qeyd etmək olar. Bəzi patoloji adenopatiyalar heterogen aktiv kontrast toplanması ilə seçilir (buna qalxanvari vəzinin metastatik xərçəngini aid etmək olar), bəzi hallarda ölçüləri 1 sm-ə çatmayan izodens, girdə formalı limfa düyünləri patoloji adenopatiyanı düşündürməyə əsas verir (buna burun udlaq xərçəngi, limfomaları aid etmək olar). Müəyyən nallarda böyümüş limfa düyünləri aqressiv və invaziv böyüməsi ilə diqqət çəkir (bura limfomaları, qida borusu və ağciyər xərçənginin metastazlarını aid etmə olar).

Vərəm limfadenitinin təyininə kontrastlı KT müayinəsinin həssaslığı 96%, spesifiklik 82%, dəqiqliyi isə 90% təşkil etmişdir.

**Nəticələr.** Müşahidələr göstərir ki, kontrastlı KT müayinəsi boyun limfadenopatiyasının differensial diaqnostikasında dəqiqliyi ilə seçilən yüksək texnoloji müayinə metodudur. Gələcəkdə belə xəstələrin

müayinəsi zamanı müasir texnologiyalardan və iterativ rekonstruksiyalardan istifadə edərək pasiyentə şüa dozasının azaldılması və optimizasiyası nəzərdə tutulur.

**Açar sözlər:** kompyuter tomoqrafiya, vərəm limfadeniti

## ƏDƏBİYYAT

1. Ceyhun Ələkbərov. "Onkoloqlardan Azərbaycanda xərçəngin daha çox yayılmış növləri və səbəbləri barədə" (az.). /Trend News Agency. 10 avqust 2018.
2. Göksel, Tuncay. Akciğer kanseri. Türk Toraks Derneği yayınları
3. Котов М.А. Опыт применения компьютерной томографии в диагностике заболеваний органов дыхания у детей / Материалы X Невского радиологического Форума (НРФ-2018). – СПб., 2018, //Лучевая диагностика и терапия. 2018. № 1, с. 149.
4. Панов А.А. Пневмония: классификация, этиология, клиника, диагностика, лечение, 2020
5. Kim H, Song K, Goo J, Lee J, Lee K, Lim T. Thoracic Sequelae and Complications of Tuberculosis. //Radiographics. 2001, v.21, p.839-58; discussion 859-60. doi:10.1148/radiographics.21.4.g01j106839 - Pubmed
6. Im J, Itoh H, Shim Y et al. Pulmonary Tuberculosis: CT Findings--Early Active Disease and Sequential Change with Antituberculous Therapy. //Radiology. 1993, v.186, p.653-60. doi:10.1148/radiology.186.3.8430169 - Pubmed
7. Thomas W. Shields, Ronald B. Ponn. General Thoracic Surgery. (2005) ISBN: 9780781738897 - Google Books

# NAXÇIVAN İQTİSADI REGIONUNDA YUMURTALIQ XƏRÇƏNGİNİN EPİDEMIOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

L.M.İbişova

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı

## EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF OVARIAN CANCER IN NAKHCHIVAN ECONOMIC REGION

L.M.Ibishova

In the Nakhchivan economic region, the prevalence rate of ovarian cancer per 100,000 women was 7.0 ‰, and the incidence rate was 5.6%. The highest intensity in Nakhchivan economic region was recorded in Shahbuz region (24.1%) and the lowest in Julfa region (4.3‰). The attack rate was 10.9 ‰. The total regional lethality was 31.2%. The overall 5-year survival rate for the region was 28.0%. The peak of this nosological form falls on 18-29 and 50-59 age groups (2,3‰ and 2,6‰, respectively).

**Keywords:** ovarian cancer, prevalence, intensity, lethality

Yumurtalıq xərçəngi qadın cinsiyyət orqanlarının bədxassəli şişləri arasında yayılma dərəcəsinə görə ikinci və ondan ölməyə görə - birinci yerdədir [1], [2], [3].

Yumurtalıq xərçəngi çox vaxt qeyri-spesifik simptomları olduğuna görə gecikdirilmiş mərhələlərdə aşkar edilir – ilk dəfə diaqnozu qoyulan qadınların 60%-dən çoxunda xəstəliyin III-IV mərhələsi müşahidə olunur. Yumurtalıq xərçənginin erkən mərhələlərində ümumi 5-illik yaşam göstəricisi 80%, yayılmış prosesdə isə - cəmi 30%-a yaxın təşkil edir [4].

Təəssüflər olsun ki, Azərbaycan Respublikasında da qadın əhalisinin göstərilən patologiya ilə xəstələnməsinin artması müşahidə olunur [5], [6], [7].

Respublikamızda aparılan tədqiqatlardan əldə edilən məlumata görə, reproduktiv dövrdə olan qadınlarda genitəli şişlərin strukturunda yumurtalıq xərçəngi 6-cı yerdədir [8], [9], [10].

**Tədqiqat işinin məqsədi** Naxçıvan iqtisadi regionunda yumurtalıq xərçənginin yayılma xüsusiyyətlərinin tədqiqi, xəstəliyin yaranmasındakı risk faktorlarının müəyyənləşdirilməsidir.

**Tədqiqat metodları.** Yumurtalıq xərçəngi ilə xəstələnmədə epidemioloji vəziyyət Azərbaycan Respublikası Dövlət Statistika Komitəsi tərəfindən təsdiq edilmiş "Bədxassəli şişlər haqqında hesabat"ın 7 №-li he-

sabat formaları əsasında aparılmış hesablamalara əsasən aşağıdakı göstəricilərə görə qiymətləndirilmişdir: intensivlik göstəricisi (100 000 əhaliyə); ekstensivlik əmsalı (%-lə); standartlaşdırılmış göstərici (100 000 əhaliyə); ümumi ölüm əmsalı (1000 əhaliyə); letallıq əmsalı (%-lə); zədələnmə göstəricisi (100 000 əhaliyə); aqressivlik (dürüstlük) indeksi; 5-illik yaşam (%-lə). Yuxarıda sadalanan göstəricilər Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının təklif etdiyi metodika ilə hesablanmışdır.

**Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.** Naxçıvan iqtisadi regionunda hər 100000 nəfər qadın arasında yumurtalıq xərçəngi ilə xəstələnməni xarakterizə edən intensivlik göstəricisi 7,0‰; müəyyən zaman müddətində birinci dəfə aşkar olunan bütün bədxassəli şişlər arasında yumurtalıq xərçəngi ilə xəstələnmənin ekstensivlik göstəricisi 5,6% və bütün yumurtalıq xərçəngi diaqnozu ilə qeydiyyatda olan qadınların hər 100000 nəfər qadın arasında rast gəlməsini göstərən zədələnmə göstəricisi 10,9‰ olmuşdur.

Xəstələnmə vəziyyəti haqqında statistik material analiz edilərkən məlum olur ki, bu nozoloji forma qadınlar arasında 18 yaşa qədər yaş qrupunda müşahidə edilmir (Cədvəl 1).

Cədvəldən göründüyü kimi, yumurtalıq xərçəngi ilə yüksək xəstələnmə səviyyəsi 0-18 yaş qruplarından yu-

**Cədvəl 1.** Naxçıvan iqtisadi regionunda qadınlar arasında yumurtalıq xərçəngi ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəriciləri (100000 nəfərə)

Yaş	İntensivlik göstəricisi ‰/0000	Orta standart	Standartlaşdırılmış göstərici ‰/0000
0-17	-	26642,8	-
18-29	18,2	19283,6	2,3
30-39	2,8	16953,1	0,4
40-49	7,0	12460,5	0,9
50-59	20,5	12840,6	2,6
60-69	23,7	7396,4	1,7
70 >	19,8	4423	0,9
Σ	7,0	100000	8,8

xarı olanlarda müşahidə edilmişdir. 18-29 və 50-59 yaş qruplarında daha çox rast gəlinmişdir (müvafiq olaraq,  $2,3^{0/}_{0000}$  və  $2,6^{0/}_{0000}$ ).

Yumurtalıq xərçəngi ilə xəstə olan qadınlar arasında ölümlə nəticələnən hissəni %-lə göstərən letallıq əmsalı 31,2% və əhalinin orta ümumi kəmiyyəti içərisində 1000 nəfər əhaliyə görə müəyyən müddət ərzində ölüm hallarını göstərən ümumi ölüm əmsalı  $0,04^{0/}_{00}$  olmuşdur.

Xəstələnmə göstəricilərinin səviyyəsini və müxtəlifliyini müəyyənləşdirən vacib faktorlardan biri də ixtisaslaşmış yardımın əlçatan olması və qeydiyyatın dürüstlüyüdür. Naxçıvan iqtisadi regionunda qeydiyyatın dürüstlük indeksi göstəricisinin hesablanması zamanı onun 0,6 bərabər olduğu müəyyən olundu. 5-illik yaşam göstəricisi 25,0% təşkil etmişdir.

Yumurtalıq xərçənginin erkən diaqnostikası çox sadə tədbirlərlə (ginekoloji kreslodə baxış, Papanikolau testi və s.) yerinə yetirilə biləcəyinə baxmayaraq, xəstələrin ancaq 37,5%-də xəstəliyin I-II mərhələləri təyin edilmişdir. 50% xəstədə III və 12,5% xəstədə IV mərhələlər təyin edilmişdir.

Tədqiqat zamanı Naxçıvan iqtisadi regionun müxtəlif rayonlarının ekstensivlik göstəricilərində müəyyən fərq qeydə alınıb. Belə ki, əgər Şərur rayonunda bu göstərici 7,9% təşkil edibsə, Culfa rayonunda 3,4% olub. Region üzrə ümumi göstərici 5,6% olmuşdur.

Eyni vəziyyət intensivlik və zədələnmə göstəricilərinin hesablanması zamanı da müşahidə olunub. Naxçıvan iqtisadi rayonunda ən yüksək intensivlik göstəricisi Şahbuz rayonunda (24,1%), ən aşağı isə Culfa rayonunda ( $4,3^{0/}_{0000}$ ) qeyd edilmişdir. Respublika üzrə bu göstərici  $7,0^{0/}_{0000}$  olmuşdur. Ən yüksək zədələnmə isə Naxçıvan şəhəri və Şahbuz rayonunda qeyd edilmişdir (müvafiq olaraq,  $21,3^{0/}_{0000}$  və  $24,1^{0/}_{0000}$ ).

Letallıq göstəricisi hesablanarkən ümumi regional göstərici 31,2% təşkil etmişdir.

İqtisadi regionun inzibati ərazi rayonlarının ümumi ölüm əmsalı tədqiq edilmişdir. Ümumi regional göstəricisi  $0,04^{0/}_{00}$  olmuşdur.

Naxçıvan iqtisadi regionunda aparılan tədqiqat nəticəsində müəyyən olundu ki, 5 illik yaşamın ən yüksək səviyyəsi Babək və Şahbuz rayonlarında qeydə alınmışdır (hər ikisi 33,3%), hansı ki, ümumi region göstəricisindən 1,1 dəfə çox olmuşdur. Ümumi region göstəricisi isə 28,0% təşkil etmişdir.

**Açar sözlər:** yumurtalıq xərçəngi, intensivlik, ekstensivlik, letallıq.

## ƏDƏBİYYAT

1. Борисенков, М.Ф. Риск развития рака у женщин: возможная связь с географической широтой и некоторыми экономическими и социальными факторами / М.Ф.Борисенков, В.Н.Анисимов // Вопросы онкологии, 2011. №3, с. 343-354.
2. Набиева, Ф.С. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и диагностики рака яичников (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина, 2016. №2, с. 110-131.
3. Хаджимба, А.С. Современные возможности выявления начальных форм рака яичников // Журнал Акушерства и женских болезней, 2016. №1, с. 69-74.
4. Siegel, R. Cancer statistics, 2012 / R.Siegel, D.Naishadham, A.Jemal // CA Cancer J. Clin., 2012. №1, p. 10-29.
5. Azərbaycanın statistik göstəriciləri: Azərbaycan Respublikasının Dövlət Statistika Komitəsi. Bakı, 2016. 824 s.
6. Əmiraslanov, Ə.Т. Онкология. / Ə.Т.Əmiraslanov, А.У.Қазыев. Bakı: Тəhsil, 2010. 912 s.
7. Həməzəyev, М.А. Qadınların reproduktiv sağlamlığının demografik və ailə-nigah aspektləri // Bakı: Sağlamlıq, 2010. №3, s. 100-103.
8. Əliyev, С.Ə. Xərçəngin qeydiyyatında populyasiya xərçəng reqistrinin rolu / С.Ə.Əliyev, Ə.С.Əliyev, F.А.Мəрдanlı [və b.] // Azərbaycan onkologiya jurnalı, 2015. №1, s.103-105.
9. Rzaquliyeva, L.M. Azərbaycan Respublikasında reproduktiv patologiyaların və itkilərin xarakteristikası // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2010. №1, s. 114-119.
10. Гарашова, М.А. Стадии выявления рака яичников и эндометрия у женщин в постменопаузальном периоде в условиях города Баку // Казанский медицинский журнал, 2019. №5, с. 746-750 (doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-746>).

# GƏNCƏ-QAZAX İQTİSADI RAYONUNDA AĞIZ BOŞLUĞU VƏ UDLAQ XƏRÇƏNGİNİN EPİDEMIOLOJİ XÜSUSİYYƏTLƏRİ

A.N. Məmmədov

Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

## EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ORAL AND PHARYNGEAL CANCER IN GANJA-GAZAKH ECONOMIC REGION

A.N.Mammadov

The extensiveness indicator of oral and pharyngeal cancer for the whole region was 2.0% in males and 1.5%<sup>0/0000</sup> in females. In the region as a whole, the incidence of oral and pharyngeal cancer was 11.7%<sup>0/0000</sup> in males and 9.6%<sup>0/0000</sup> in females. The overall mortality rate for the Gazakh-Ganja economic region was 0.01%<sup>0/00</sup> for males and 0.01%<sup>0/00</sup> for females. The overall lethality rate in the studied region was 30.8% for men and 50.0% for women. In general, the standardized indicator for oral and pharyngeal cancer was 2.0%<sup>0/0000</sup> in men and 1.3%<sup>0/0000</sup> in women.

**Keywords:** oral cavity, pharyngeal, extensiveness, intensity, lethality.

Dünyada hər il xərçəngdən 5 mln-dan çox insan vəfat edir. Bununla yanaşı, müxtəlif lokalizasiyalı xərçəng, o cümlədən ağız boşluğu və udlaq şişləri ilə xəstələnmə göstəriciləri artır [1, 2].

Baş və boyun xərçənginin 30%-ni ağız boşluğunun bədxassəli zədələnmələri təşkil edir, rastgəlmə tezliyinə görə isə - qırtlaq xərçəngindən sonra 2-ci, dünyada isə - 6-cı yerdədir [3,4,5,6].

Şişlərin bütün lokalizasiyalarının strukturunda həmin patologiyanın xüsusi çəkisinin (6%-a qədər) olduğuna baxmayaraq, yüksək ölüm səviyyəsi xəstələrin letallıq strukturunda 6-cı yeri tutur.

Azərbaycanda ağız boşluğu selikli qişasının xəşəngi ilə xəstələnmə səviyyəsi nisbətən aşağıdır. Son illərdə ağız boşluğu selikli qişasının xəşəngi ilə xəstələnmənin dinamikasında vahid qanunauyğunluq müşahidə edilmir və xəstələnmə nisbətən stabil göstəricilərlə xarakterizə edilir [7,8].

**İşin məqsədi** Gəncə-Qazax iqtisadi regionunda ağız boşluğu və udlaq xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətlərinin öyrənilməsidir.

**Material və metodlar.** Tədqiqata Gəncə-Qazax iqtisadi regionunda ağız boşluğu və udlaq xəşəngi olan xəstələri daxil edilmişdir. Ağız boşluğu və udlaq xəşəngi ilə xəstələnməni kəmiyyət baxımından əks etdirən göstəricilər analiz olunarkən aşağıdakı statistik xarakteristikalardan istifadə edilir: ekstensivlik, intensivlik göstəriciləri və standartlaşdırılmış göstəricilər, ümumi ölüm əmsalı və letallıq əmsalı, zədələnmə və aqressivlik göstəriciləri, həmçinin 5 illik yaşama göstəricisi.

Öyrənilən iqtisadi region ölkənin şimali-qərbində yerləşib 12,48 min km<sup>2</sup> əraziyə malikdir. Gəncə-Qazax iqtisadi regionu 1 227485 nəfər əhalisi olan 2 şəhəri və 9 inzibati-ərazi rayonunu birləşdirir. Əhalinin 49,7%-ni (610299 nəfər) kişilər, 50,3%-ni (617187 nəfər) qadınlar təşkil edir.

**Tədqiqatın nəticələri və müzakirəsi.** Ağız boşluğu xəşənginin ekstensivlik göstəricisi kişilər arasında ən yüksək Gədəbəy rayonunda 4%, ən aşağı isə Gəncə şəhərində 1,5% qeydə alınmışdır. Qadınlar arasında isə bu göstərici Samux 3,5%, Göygöl 3,3%, Gədəbəy 2,5%, Ağstafa 1,8%, Goranboy 1,8%, Gəncə 0,9% olmuşdur.

Ağız boşluğu xəşəngi ilə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi kişilər arasında Qazax rayonunda 2,1%<sup>0/0000</sup>, Gədəbəy rayonu 1,9%<sup>0/0000</sup>, Gəncə şəhəri 1,5%<sup>0/0000</sup> qeyd olunmuşdur. Qadınlar arasında isə bu göstərici ayrı-ayrı regionlarda aşağıdakı kimi olmuşdur: Samux 6,90/0000, Göygöl 3,2%<sup>0/0000</sup>, Ağstafa 2,2%<sup>0/0000</sup>, Gədəbəy 2,0%<sup>0/0000</sup>, Goranboy 1,9%<sup>0/0000</sup>, Gəncə 1,2%<sup>0/0000</sup>.

Udlaq xəşəngi ilə xəstələnmənin də ekstensivlik göstəricilərinin hesablanması göstərdi ki, kişilər və qadınlar arasında ən aşağı göstərici Gəncə şəhərində olmuşdur və hər iki cins üçün müvafiq olaraq 0,4% və 0,2% təşkil etmişdir. Kişilər arasında bu göstərici Qazax rayonunda 4,4%, Ağstafa 3,9%, Goranboy 3,7% təşkil etmişdir.

Tədqiq edilən regionda kişi və qadınlar udlaq xəşəngi ilə xəstələnmənin intensivlik göstəricisi Gəncə şəhərində aşağı olmuşdur və müvafiq olaraq 0,5%<sup>0/0000</sup> və 0,3%<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir. Kişilər arasında bu göstərici Ağstafa və Qazax rayonlarında yüksək olmuşdur və müvafiq olaraq 4,6%<sup>0/0000</sup> və 4,1%<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir.

Ümumi region üzrə ağız boşluğu və udlaq xəşəngi ilə xəstələnmənin ekstensivlik göstəricisi kişilərdə 2,0%, intensivlik göstəricisi isə qadınlarda 1,5%<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir.

Tədqiq edilən regionda kişilər və qadınlar arasında ağız boşluğu və udlaq xəşəngi ilə xəstələnmənin zədələnmə göstəriciləri hesablanmışdır. Belə ki, kişilər arasında ən yüksək zədələnmə göstəricisi Gəncə şəhərində 22,1%<sup>0/0000</sup>, ən aşağı isə Tovuz və Göygöl rayonlarında olmuşdur və müvafiq olaraq 3,4%<sup>0/0000</sup> və 3,1%<sup>0/0000</sup>

təşkil etmişdir. Digər rayonlarda isə bu göstərici belə olmuşdur: Ağstafa 11,5<sup>0/0000</sup>, Şəmkir 6,3<sup>0/0000</sup>, Goranboy 5,7<sup>0/0000</sup>, Qazax 4,1<sup>0/0000</sup>.

Qadınlar arasında isə ayrı-ayrı inzibati rayonlar üzrə zədələnmə göstəricisi aşağıdakı kimi olmuşdur: Gəncə 19,3<sup>0/0000</sup>, Qazax 12,1<sup>0/0000</sup>, Gədəbəy 8,1<sup>0/0000</sup>, Goranboy 7,7<sup>0/0000</sup>, Tovuz 6,9<sup>0/0000</sup>, Samux 6,9<sup>0/0000</sup>, Ağstafa 6,7<sup>0/0000</sup>, Göygöl 6,3<sup>0/0000</sup>, Şəmkir 2,8<sup>0/0000</sup>.

Ümumi region üzrə ağız boşluğu və udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin zədələnmə göstəriciləri kişilərdə 11,7<sup>0/0000</sup>, qadınlarda isə 9,6<sup>0/0000</sup> olmuşdur.

Gəncə-Qazax iqtisadi regionun inzibati ərazi rayonlarının ümumi ölüm əmsalının tədqiqi zamanı müəyyən olunmuşdur ki, kişilər arasında göstəricinin ən yüksək səviyyəsi Qazax rayonunda 4,1<sup>0/00</sup>, ən aşağı isə Şəmkir rayonunda 0,9<sup>0/00</sup> olub. Bu göstərici Samux rayonunda 3,4<sup>0/00</sup>, Göygöl 3,1<sup>0/00</sup>, Goranboy 1,9<sup>0/00</sup>, Gəncə 1,2<sup>0/00</sup> təşkil etmişdir.

Qadınlar arasında isə ən yüksək ölüm göstəricisi Qazax rayonunda 4,0<sup>0/00</sup>, ən aşağı isə Goranboy rayonunda 1,9<sup>0/00</sup> qeyd olunmuşdur. Ümumi region göstəricisi isə kişilərdə 0,01<sup>0/00</sup>, qadınlarda 0,01<sup>0/00</sup> təşkil etmişdir.

Tədqiq edilən regionda kişi və qadınlar arasında letallıq göstəricisinin ən yüksək səviyyəsi Goranboy rayonunda qeyd olunmuşdur və hər iki cins üçün 75,0% təşkil etmişdir. Ümumi region üzrə bu göstərici kişilərdə 30,8%, qadınlarda isə 50,0% qeyd edilmişdir.

Regionun subyektlərində ağız boşluğu və udlaq xərçəngi olan xəstələrin 5 illik yaşamasına dair materiallar edilmişdir. Kişilər arasında bu göstərici ən yüksək Gəncə 53,6% və Şəmkir 50,0% rayonlarında, ən aşağı isə Ağstafa rayonunda 12,5% qeyd edilmişdir. Göygöl rayonunda 33,3%, Goranboy rayonunda 28,5%, Qazax rayonu 25,0%, Tovuz rayonu 22,2%, Gədəbəy rayonu 20,0% təşkil etmişdir. Ümumi region üzrə 5 illik yaşama müddəti isə 41,8% olmuşdur.

Tədqiq olunan Gəncə-Qazax iqtisadi regionunda ümumi region üzrə ağız boşluğu və udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin aqressivlik göstəricisi kişilərdə 0,5, qadınlarda 0,7 olmuşdur.

Gəncə-Qazax iqtisadi regionun ağız boşluğu və udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricisi hesablanmışdır. Ağız boşluğu xərçəngi

kişilərdə 40 və yuxarı yaş qruplarında rast gəlinmişdir və ağız boşluğu xərçəngi ilə xəstələnmənin zirvəsi 50-59 və 60-69 yaş qrupunda müşahidə olunub və standartlaşdırılmış göstərici 0,6<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir. Qadınlarda isə 18 yaşdan başlayaraq yuxarı yaş qruplarında müşahidə edilmişdir və əsasən 18-29, 30-39 və 70 və yuxarı yaş qruplarında yüksək olmuşdur və standartlaşdırılmış göstərici müvafiq olaraq 0,3<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir. Ümumi region üzrə isə bu göstərici kişilərdə 1,5, qadınlarda isə 1,1 təşkil etmişdir.

Udlaq xərçəngi isə kişilər arasında digər yaş qruplarına nisbətən 50-59 yaş qrupunda yüksək olub və standartlaşdırma göstəricisi 0,3<sup>0/0000</sup> qeyd edilmişdir. Qadınlar arasında udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin zirvəsi 60-69 yaş qrupunda olmuşdur və standartlaşdırılmış göstərici 0,3<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir. Ümumi region üzrə udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricisi kişilərdə 0,4<sup>0/0000</sup>, qadınlarda 0,3<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir.

Ümumi olaraq ağız və udlaq xərçəngi ilə xəstələnmənin standartlaşdırılmış göstəricisi kişilərdə 2,0<sup>0/0000</sup>, qadınlarda 1,3<sup>0/0000</sup> təşkil etmişdir.

**Açar sözlər:** ağız boşluğu, udlaq, ekstensivlik, intensivlik, letallıq.

## ƏDƏBİYYAT

1. Одинцова, И.Н. Л.Ф.Писарева, А.В.Хряпенов. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сибирский онкологический журнал, 2015, №5, с.95-101.
2. Океанов, А.Е, Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний / Под ред. О.Г.Суконко. - Минск: РНПЦ ОМР им.Александра, 2014, 382 с.
3. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи: Клиническое руководство. // Практическая медицина, - М, изд 5, 2013, 478 с.
4. Abreu L., Kruger E., Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: a 25-year retrospective epidemiological study // Aust. Dent J., 2009, v.54, p.130-135.
5. Som P.M., Curtin H.D. Head and neck imaging / Atlanta, 2011, 638 p.
6. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma // Science, 2011, v.333, p.1157-1160.
7. Əliyev Ə.C. Baş və boyun şişlərin cərrahi müalicəsi // Dərslük, Bakı. 2015, 215 s.
8. Əliyev C.Ə., Əliyev Ə.C., F.A.Mərdanlı və b. Xərçəngin qeydiyyatında populyasiya xərçəng reqistrinin rolu // Azərbaycan onkologiya jurnalı. 2015, №1, s.103-105.

## ПАМЯТИ РАХМАТА БАГИРОВА



**30** апреля 2022 г на 43 году жизни скоропостижно скончался Багиров Рахмат Рагим оглы, доктор философии по медицине по специальности «онкология», научный сотрудник отделения торакальной онкологии Национального Центра Онкологии (НЦО), проработавший в нем более десяти лет.

Р.Р.Багиров родился 28 июня в 1979 г в г.Сиязань Азербайджана и в 1996 г, окончив среднюю школу, поступил на лечебный факультет Азербайджанского медицинского университета.

После окончания университета в 2002 г в течении двух лет проходил интернатуру в НЦО. С 2004 г по 2006 г проходил клиническую ординатуру по специальности «онкология (хирургия)» в Российском онкологическом научном центре им.Н.Н.Блохина (РОНЦ) Российской Академии медицинских наук (РАМН)

в г.Москве.

С 2006 г по 2009 г находился в очной аспирантуре в отделении торакальной онкологии РОНЦ РАМН, где под руководством профессора Б.Е.Полоцкого подготовил и в марте 2010 г в Диссертационном совете РОНЦ РАМН успешно защитил диссертацию на тему «Рак легкого у молодых» по специальности «онкология» и в том же году получил ученую степень кандидата медицинских наук. Позднее диплом был нострифицирован в ВАК Азербайджана и ему была присуждена ученая степень «доктора философии по медицине».

Работая в НЦО, он активно участвовал в проведении хирургических операций и вел больных. За эти годы, оставаясь молодым человеком, он стал прекрасным специалистом в области торакальной онкологии, хорошо ориентирующимся в современных методах диагностики и лечения многих опухолей человека. Он активно интересовался новыми технологиями и старался использовать их в своей работе.

Став перспективным хирургом, он успешно совмещал свою клиническую деятельность с научной работой и был автором нескольких десятков публикаций. В середине апреля 2022 г он представил на Ученый совет НЦО план и аннотацию докторской диссертации, которые были одобрены. Но внезапная смерть разрушила эти планы и уничтожила все надежды.

Рахмата все мы запомнили как жизнерадостного, общительного и очень доброго и отзывчивого человека, которого любили пациенты и уважали коллеги и многочисленные друзья. Как врач и человек, он оставил о себе добрую память, которую навсегда сохранят не только его коллеги, но и все, кто с ним общался.

Редакционная коллегия

## RƏHİM HƏSƏNOVUN XATIRƏSİNƏ



**26** iyul 2022-ci il tarixində, həyatını öz sənətinə həsr etmiş Azərbaycan Tibb Universitetinin Şüa diaqnostikası və terapiyası kafedrasının dosenti Rəhim İsrail oğlu Həsənov omrünün 83-cü ilində dünyasını dəyişdi.

R.İ.Həsənov 1939-cu ildə İsmayılı rayonuun Buynuz kəndində ziyalı ailəsində anadan olmuşdur. 1962-ci ildə N.Nərimanov adına ADTİ-ni bitirmiş, 1956-1965-ci illərdə Sabirabad şəhərində, Rayonlararası Onkoloji Dispanserdə rentgen şöbəsinin müdiri, daha sonra baş həkim vəzifəsində çalışmışdır.

1965-ci ildə Elmi-Tədqiqat Rentgenologiya, Radiologiya və Onkologiya İnstitutuna (indiki Milli Onkologiya Mərkəzi) radiologiya ixtisası üzrə aspiranturaya daxil olmuş, 1968- ci ildə tibb elmləri üzrə namizədlik dissertasiyasını müdafiə etmişdir. O, 1969-1986-cı illərdə həmin institutda baş elmi işçi vəzifəsində çalışmışdır.

R.İ.Həsənov 1986-1991-ci illərdə ATU-nun Şüa diaqnostikası və şüa terapiyası kafedra-sında assistent, 1991-2020-ci illərdə dosent vəzifəsində çalışmışdır. O, uzun illər Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən “şüa diaqnostikası və terapiyası” ixtisası üzrə Dissertasiya şurasının üzvü olmuşdur. Onun həm Azərbaycanda, həm də ölkəmizdən kənar 100-ə yaxın elmi əsəri dərc olunmuşdur

R.İ.Həsənovun əzizlərinə, həmkarlarına, dostlarına dərin hüznə başsağlığı verir, kədərlərini bölüşürük. Rəhim Həsənovun işıqlı xatirəsi onu tanıyanların qəlbində daim yaşayacaqdır.

Redaksiya heyəti

## “AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

Azərbaycan onkologiya jurnalı”nda kliniki, eksperimental, nəzəri onkologiyanın və tibbi radiologiyanın aktual məsələlərinə həsr olunmuş azərbaycan, rus və ingilis dillərində orijinal məqalələr, qısa məlumatlar dərc olunur. Bundan başqa, jurnalda onkologiya məsələlərinə aid elmi icmalar (redaksiya heyətinin sifarişi ilə) dərc olunur. Məqalələrin və qısa məlumatların əlyazmaları A4 formatlı kağızda 1 nüsxədə aşağıdakı şərtləri nəzərə alaraq çap olunmalıdır:

1) İnterval -1,0; vərəqin sol tərəfində -3,2 sm, vərəqin sağ tərəfində -1,8 sm, vərəqin aşağı tərəfində -2,8 sm, vərəqin yuxarı tərəfində -2,3 sm boş sahə saxlanılır.

2) Hər səhifədə sətirlərin sayı 55-dən artıq olmamalıdır. Əlyazmaların həcmi ədəbiyyat siyahısı ilə birgə orijinal məqalələr üçün 8 səh., qısa məlumatlar üçün- 3 səh. artıq olmamalıdır.

3) Məqalənin birinci səhifəsində məqalənin adı (böyük hərflərlə), müəlliflərin inisialı və soyadı, müəssisə və nazirliyin adı, şəhər göstərilir.

4) İfadə dəqiq, uzun girişlərsiz və təkrarlarsız olmalıdır. Mətni giriş və işin məqsədi, material və metodlar, nəticələr və müzakirə, xülasə və ədəbiyyat siyahısı rubrikalarına bölmək məsləhətdir. Ədəbiyyata istinadlar mətndə ədəbiyyat siyahısındakı verilən rəqəmlərə uyğun ərəb rəqəmləri ilə kvadrat mötərizədə verilir. Bütün ixtisar və şərhlər mətnə girdə mötərizədə verilir. Formullar ya çap, ya da əlyazma şəklində olmalıdır.

5) İşlənən rəqəm materialını 3 kiçik cədvəl şəklində (həcmi ümumi sahəsi 200x160 mm-dan çox olmamaqla) vermək olar. İllüstrasiyaların (qrafik, diaqramma, foto və şəkil) ümumi həcmi 160x160 mm ölçülü kvadrat sahədən artıq olmamalıdır.

6) Ədəbiyyat siyahısı məqalənin mətnindən dərhal sonra verilir. Mənbələr mətnə qeyd olunan ardıcılığa əsasən müəllifin soy adını tam gösrərməklə çap olunur. Ancaq birinci üç müəllifin inisialı və soyadı göstərilir ( müəlliflərin sayı üçdən çox olduğu halda onlar “və b.” ya “et al.” işarələrilə əvəz olunur). Jurnalda dərc olunan məqalələrin adı tam göstərilir. Sonra mənbələrin adı (jurnal, monoqrafiya, topla və s.), onların buraxılış məlumatları, birici və sonuncu səhifələri göstərilir.

7) Redaksiya heyətinə əlyazmanın 2 nüsxəsi, kompyuter diski (material Windows operasion sistemində Times New Roman şrifti ilə- rus, ingilis və azərbaycan variantları üçün; şriftin ölçüləri: mətn üçün-11, ədəbiyyat üçün-9 və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətərə qədər) göstərilir. Redaksiya heyətinə göndərilən əlyazma bütün müəlliflər tərəfindən imzalanmalıdır. Ayrı vərəqdə verilən bütün müəlliflərin adı, atasının adı və soyadı, elmi dərəcələri və elmi adları, vəzifələri barədə məlumat redaksiyaya təqdim edilən məqaləyə əlavə olunmalıdır. Burada dəqiq ünvan və müəlliflərin biri ilə əlaqə saxlamaq üçün onun telefon nömrəsi də göstərməlidir. Redaksiya heyətinin çap olunan materialı, onun həcmindən asılı olmayaraq, qısaltmağa və onun üzərində düzəlişlər aparmağa səlahiyyəti var. Jurnalda qəbul olunmayan əlyazmalar müəllifə ancaq onun xahişi ilə qaytarıla bilər. Jurnal müəlliflər tərəfindən elektron variantda təqdim olunan versiyalar əsasında hazırlanır. Redaksiya heyəti müəlliflər tərəfindən yol verən orfoqrafik səhvlərə və texniki hazırlanmasına məsuliyyət daşımır. Əlyazma AZ 1012, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H.Zardabi küçəsi, 79B, Milli Onkologiya Mərkəzinə göndərməlidir.

# ONKOLOGİYADA VENADAXİLİ DƏMİR: MÜALİCƏNİN EVOLYUSİYASI

Anemiya, onkoloji xəstəliklərin ən çox yayılmış ağırlaşmalarından biri olub, xəstələrin həyat keyfiyyətini və sağalma ehtimallarını azaldır. Onkoloji xəstələrdə anemiyanın (hemoqlobinin 12 q/l-dən aşağı enməsi) səbəbləri müxtəlifdir. Belə xəstələrdə anemiya müstəqil olaraq – onkoloji prosesin nəticəsində, ya da şüa və kimya terapiyası nəticəsində yarana bilər. ECAS (European Cancer Anemia Survey) tədqiqatının nəticələrinə görə H. Ludwig və dig. verdiyi məlumatlara əsasən limfoma və leykemiya xəstələrin 53 %-də, digər növ xərçəngli xəstələrin 25 %-də anemiya müşahidə olunur. Dəmir defisitli anemiya sitostatik müalicə almayan onkoloji xəstələrin 40 %-də rast gəlinirsə, kimya terapiyası alanlarda bu faiz 75%-dək artır.

Prof. Matti S. Aapro (Jenolye Onkologiya İnstitutunun Klinikası, İsveçrə) hesabatında göstərmişdir ki, sitostatik terapiya alan xəstələrdə eritropoez pozulur. Sürətlə artan anemiya xəstələrin həyat keyfiyyətini azaltmaqla yanaşı, immun sistem zəifləyir, xəstələrdə ikincil infeksiya prosesləri yaranır, eyni zamanda onkoterapiyanın effekti də azalır.

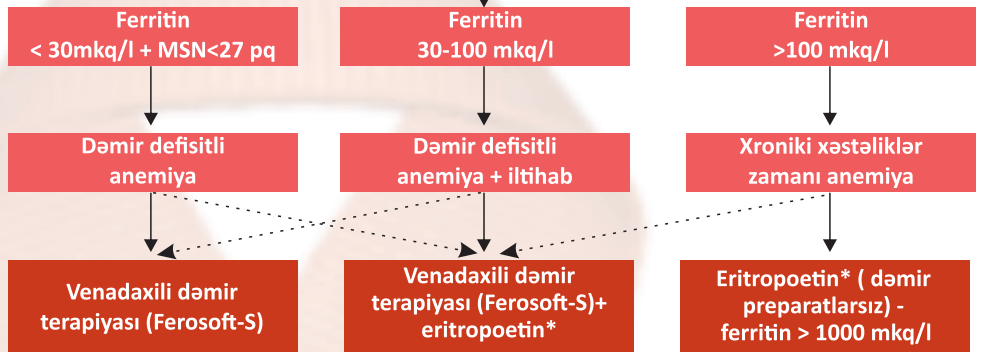
J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

Anemiyanın patogenetik korreksiyası eritropoetinnə aparılır. Lakin eritropoetinnə birgə dəmir preparatlarının istifadəsi müalicənin effektivliyini 25-33 %-dən 68-87%-dək artırır. Əvvəllər istifadə olunan hemotransfuziyalar DAHANCA (Danish Head and Neck Cancer Group) tədqiqatının hesabatından sonra protokollardan çıxarıldı. Çünki həm Hb-nin səviyyəsini stabil artırmadığı, həm də xəstələrin sağalma ehtimalını azaltdığı sübut olundu.

Avropa Tibbi Onkologiya Cəmiyyətinin (European Society for Medical Oncology, ESMO 2012) son tövsiyələrində hemotransfuziyalara məhdudiyət qoyulmuş və anemiyanın müalicəsində venadaxili dəmir preparatlarından monoterapiyada və ya eritropoetinnə kombinasiyada istifadə etmək məsləhət görülmüşdür.

**HB < 120 q/l (qadınlar) və ya Hb < 130 q/l (kişilər)**

**Transferrinin dəmiri birləşdirmə xüsusiyyəti < 20%**



1. Anemiyalarda diaqnostika-müalicə alqoritmi

\* Rekombinant insan eritropoetini yalnız kimya terapiyası alan xəstələrdə icazə verilir

Venadaxili DP-rı dekstran, karboksimaltozat və saxaroz komplekslər şəklində istifadə olunur.

FDA-nın 5-illik hesabatına görə bu preparatlar arasında ən az yan təsirləri olan və ən təhlükəsiz kompleks – dəmir-saxaroz kompleksidir.

Uzun illərdir həkimlərin tanıdığı və effektivindən razı qaldıqları **FEROSOFT-S** dəmir defisitini və DDA-nı qısa müddətdə aradan qaldıraraq, xəstələrin həyat keyfiyyətini və müalicənin nəticələrini yaxşılaşdırır. **FEROSOFT-S** vena daxilinə 2 üsulla yeridilə bilər. Şırıncqa üsulu - 1 ampul 5 dəqiqədən tez olmayaraq inyeksiya şəklində venaya yeridilir. Damcı üsulu – 1-2 ampul 1:20 nisbətində NaCl və ya 5%-li qlükoza məhlulu ilə qatılaraq 30 dəqiqədən tez olmayaraq infuziya şəklində venaya köçürülür.

• **FEROSOFT-S** dəmir ehtiyatlarını və Hb-ni tez və effektiv bərpa edir

• İmmun sistemi zəif olan onkoloji xəstələrdə heç bir yan və əlavə təsirlər vermir

• Anemiya onkoloji xəstələrdə ölüm riskini 65%-dən 39%-dək azaldır (ECAS - European Cancer Anemia Survey)

• Hüceyrələri hipoksik vəziyyətdən çıxaraq, apoptozu azaldır, kimya və şüa terapiyasına tabe olmanı yüksəldir

**Onkoloji xəstəliklərin artması və xəstəliklərin gedişinin modifikasiyaya uğraması bu xəstəliklərin müalicəsini və ağırlaşmaların aradan qaldırılmasını çətinləşdirir. Müalicə dövründə xəstələrin həyat keyfiyyətinin yaxşılaşması da aktual problemlərdən biridir. Onko xəstələrdə anemiya problemini aradan qaldırmağa Siza **FEROSOFT-S** tez və effektiv şəkildə yardım edəcək. **FEROSOFT-S** istifadə etməklə xəstələrinizdə tez yüksələn və uzun müddət stabil qalan Hb səviyyəsi əldə etməklə yanaşı, heç bir yan təsirlə də rastlaşmayacaqsınız.**

**FEROSOFT-S – EFFEKTİVLİK VƏ TƏHLÜKƏSİZLİK HARMONİYASIDIR!**

**Ədəbiyyat:**

1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // Eur. J. Cancer. 2004. Vol. 40. № 15. P. 2293-2306. 2. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 4. P. 888-895. 3. Muldur E., Endler G. et al. High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // Haematologica. 2011. Vol. 96. Suppl. 2. Abstract 982.

**1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə vena daxilinə damcı və ya şırıncqa ilə.**

**Ferosoft-S**  
Dəmir (III) hidrosid saxaroz kompleks

5 x 5ml Ampoules  
**Ferosoft-S** Injection  
(Ferric sucrose complex) I.V.

Состав:  
Каждая ампула (5 мл) содержит:  
Железо-сахарозный комплекс (спецификация фирмы),  
эквивалентный элементарному железу .....100 мг

Продукт соответствует спецификации In-house

Номер пров. лицензия: 000136  
Номер регистрации: 031605

Серия №: .....  
Дата пров.: .....  
Срок годности: .....  
10026  
12-12  
12-18

Производитель:  
Hilbon Pharma (Pvt.) Ltd.  
P.O. Box 15, Karachi Industrial Area, Karachi, Pakistan.