

# 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*

2'22

Çapa imzalanmışdır 15.12.2022.

Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 14,5

Sifariş № 389. Tiraj 100



*mətbəəsində çap edilmişdir.*

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya  
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:

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

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

## İCMALLAR

- C.Ə.Əliyev, İ.H.İsayev*  
6 **Onkologiya - keçmişi, müasir vəziyyəti və inkişaf perspektivləri**
- İ.H. İsayev, K.İ. Kazımov, E.H. Quliyev, R.R. Qazıyeva, G.R. Nəsirova, G.R. Hacı, N.S. Əliyeva, Ü.Z. Nəbizadə, E.Ş. Mirzəbəyov*  
12 **Stereotaktik şüa müalicəsi - fundamental əsaslar**
- M.K. Məmədov, P.C. Zeynalov, C.P. Gıyasbəyli*  
23 **Иммунотерапия в клинической онкологии: Эволюция идей, принципов, подходов и средств**

## ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- Д.А.Алиев, P.C.Исмаил-заде, P.H.Меликов, Г.А. Алескерова, Л.П.Халафова, А.А. Насирли, Н.А.Мамедова*  
33 **Первые результаты лечения нефробластомы у детей в Азербайджане**
- Э.Ш. Халилов*  
39 **Влияние местной распространенности опухолевого процесса на раково-специфическую выживаемость у пациентов с почечно-клеточным раком после нефрэктомии**
- М.Ə. Rüstəmzadə*  
46 **Alt dodaq xərçənginin müalicəsində rekonstruktiv cərrahiyyənin rolu**
- V.T.Məmədov, C.H. Džavadzadə, M.K. Məmədov, Ф.А. Гулиев, А.А. Керимли, Н.Х. Исмайлова, Л.П. Халафова, А.А. Рагимов*  
50 **О бактериологических и микологических находках в клинических отделениях и служебных помещениях Национального центра онкологии**
- S.Y. Qaraisayeva*  
56 **Onkoloji xəstələrdə bakterial mənşəli nozokomial infeksiyaların risk amilləri və əsas törədiciləri**
- S.Ç Qəmbərova., G.İ. Əzizova, G.A. Cəfərova*  
60 **Onkoloji xəstəliklərinin patogenezində metalloproteinazaların biokimyəvi rolu**
- S.R.Bayramzadə, N.İ. Mehdiyeva, Y.K. Rüstəмова, M.M Baxşıyev*  
67 **Antrasiklin tərkibli sxemlər ilə kombinə olunmuş kimyaterapiya aparılan onkoloji xəstələrdə yaranmış kardiotsiklinin ürək çatışmazlığı komponentinin dəyərləndirilməsi**
- M.K. Məmədov, M.И. Михайлов*  
71 **О возможной перспективности расширения масштабов вакцинации против вирусного гепатита В с позиции онкологии**
- İ.A. İsmayilov*  
76 **Düz bağırsağ xərçənginin minimal invaziv cərrahiyyəsində kolorektal anastomozun optimallaşdırma üsulu**
- A. Tronike, O. Şiao Li , A. Merkle, H. Matthes, F. Şhad*  
80 **Xərçəng xəstələrində kombinə olunmuş target terapiya və viskum album ilə terapiyanın klinik təhlükəsizliyi**

## QISA MƏLUMATLAR

- Д.А. Алиев, С.Э. Рагимзаде, Т.А. Наджафов, Л.А. Меджидова, Д.Г. Гарибов, Ш.Р. Алиева, Р.Р. Солтанова, Х.У. Салманова, А.Я. Рзаев*  
85 **Роль молекулярного подтипа местно-распространенного рака молочной железы в достижении полного клинического ответа на неoadьювантную терапию**

- 87 *A.P. Aliyev, P.C. Zeynalov, H.A. Askerov, A.X. Kerimov, T.Ə. Guseynov, K.K. Mustafayev, A.K. Aliyev*  
**Хирургическое лечение проксимального рака желудка**
- 90 *Ə.A. Soltanov, A.V. Süleymanov, E.O. Həmzəyev, A.Q. Hətəmov*  
**Mediastinal teratoma**
- 92 *P.З. Мускинли*  
**Ситуационный анализ заболеваемости раком губы в Губа-Хачмазском экономическом регионе республики**
- 94 *S.N. Cavadzadə*  
**Azərbaycanda yaşayan xərcəng xəstələrində qarışıq herpetik infeksiyaların yayılma tezliyi**
- 97 *M.K. Mamedov, A.A. Kadyrova, H.O. Gudratov, G.M. Mamedov*  
**Использование инфекционно-инокуляционного теста для оценки состояния врожденного иммунитета in vivo**
- 100 *L.Z. Ağabəyli*  
**Koronovirus infeksiyası sonrası qalxanvari vəzin ultrasəs müayinəsi**
- 103 *M.K. Mamedov, L.P. Xalafova*  
**Микотические инфекции у онкологических больных, как возможная причина усугубления субклинических дисфункций печени**
- 106 *A.H. Mirzəyev*  
**Dağınq sklerozun gedişinin klinik -morfometrik proqnostik meyarları**

## REVIEWS

- J. Aliyev, I. Isayev*  
6 **Oncology - past, modern situation and development perspectives**
- I. Isayev, K. Kazimov, E. Guliyev, R. Gaziyeva, G. Nasirova, G. Haji, N. Aliyeva, U. Nabizade, E. Mirzabayov*  
12 **Stereotactic radiation treatment- fundamentals**
- M. Mamedov, R. Zeinalov, S. Qiyasbeili*  
23 **Immunotherapy in clinical oncology: Evolution of ideas, principles, approaches and means**

## ORIGINAL ARTICLES

- J. Aliyev, R. Ismail-zade, R. Melikov, G. Aleskerova, L. Khalafova, A. Nasirli, N. Mammadova*  
33 **First results of treatment of nephroblastoma in children in azerbaijan**
- E. Khalilov*  
39 **Impact of the locally advanced tumor process on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma after nephrectomy**
- M.Ə. Rüstəmzadə*  
46 **Reconstructive surgery of the lower lip**
- V. Mamedov, S. Javadzadeh, M. Mamedov, F. Guliev, A. Kerimli, N. Ismailova, L. Khalafova, A. Rahimov*  
50 **Concerning bacteriological and mycological findings in clinical departments and service compartments of national center of oncology**
- S. Garaisayeva*  
56 **RISK FACTORS AND MAIN CAUSES OF BACTERIAL NOSOCOMIAL INFECTIONS IN ONCOLOGY PATIENTS**
- S. Gambarova, G. Azizova, G. Jafarova*  
60 **Biochemical role of metalloproteinases in the pathogenesis of oncological diseases**
- S. Bayramzade, N. Mehdiyeva, Y. Rustamova, M. Bakhshiyev*  
67 **Evaluation of the heart failure component of cardiotoxicity in oncology patients undergoing combined chemotherapy with anthracycline-containing regimens**
- M. Mamedov, M. Mikhailov*  
71 **Possible perspectivity enlargement field of vaccination against viral hepatitis b from position of oncology**
- I. Ismayilov*  
76 **Methods to optimise colorectal anastomosis during laparoscopic operations for rectal cancer**
- A. Thronicke, O. Shiao Li, A. Merkle, H. Matthes, F. Schad*  
80 **Clinical safety of combined targeted and *viscum album* L. therapy in oncological patients**
- BRIEF COMMUNICATIONS**
- J. Aliev, S. Ragimzade, T. Najafov, L. Majidova, D. Garibov, Sh. Alieva, R. Soltanova, H. Salmanova, A. Rzaev*  
85 **The role of the molecular subtype of breast cancer in achieving a complete clinical response to neoadjuvant chemotherapy**
- A. Aliyev, R. Zeynalov, N. Askerov, A. Kerimov, T. Huseynov, K. Mustafaev, A. Aliyev*  
87 **Surgical treatment of proximal gastric cancer**

- 90 *A. Soltanov, A. Suleymanov, E. Hamzayev, A. Hatamov*  
**Mediastinal teratoma**
- 92 *R. Miskinli*  
**Analysis of the incidence of lip cancer in the guba-khachmaz economic region of the republic of azerbaijan**
- 94 *S. Javadzadeh*  
**About spreading of mixed reproductive herpesviral infections at oncological patients lived in azerbaijan**
- 97 *M. Mamedov, A. Kadyrova, N. Gudratov, G. Mamedov*  
**Concerning possibility of application of infective inoculation test for evaluation for evaluation innate immunity changing in vivo**
- 100 *L. Aghabayli*  
**Ultrasound examination of thyroid gland after corona virus infection**
- 103 *M.Mamedov, L.Khalafova*  
**Mycotic infections among oncological patients as a possible cause aggravate subclinic liver dysfunction**
- 106 *A. Mirzeyev*  
**Clinical morphometric- prognostic criteria of the progression of multiple sclerosis**

## ONKOLOGIYA- KEÇMİŞİ, MÜASİR VƏZİYYƏTİ VƏ İNKİŞAF PERSPEKTİVLƏRİ

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

### ONCOLOGY - PAST, MODERN SITUATION AND DEVELOPMENT PERSPECTIVES

J. Aliyev, I. Isayev

In oncology, scientific and technical progress will enable the diagnostic and treatment technologies used in medicine to significantly reduce the cost of drugs and make them accessible to all sections of the population.

**Keywords:** oncology, technologies, treatments

Bəd xassəli şişlərlə xəstələnmə bəşəriyyət üçün ciddi problem olaraq qalır. 2012-ci ildə dünya əhalisi arasında 14,1 mln. insanda onkoloji patologiya təyin edilmiş, 8,2 mln. insan isə bu xəstəliklərdən ölmüşdür. Bu göstəricilər 2020-ci ildə müvafiq olaraq, 19,3 mln. və 9,95 mln. təşkil etmiş və onların 2040-cı ildə müvafiq olaraq, 30,2 mln. və 16,3 mln. qədər yüksəlməsi proqnozlaşdırılır (Globocan, 2020; 2, 6, 7, 18). “The Global Burden of Disease Study” (GBD, 1990-ci ildə yaradılmış, 145 ölkədən 3500-dən çox tədqiqatçını birləşdirən beynəlxalq qurum) sis-temli təhlilində 2019-cu ildə 2010-cu illə müqayisədə bəd xassəli şişlərlə xəstələnmə, ölənlər və həkim nəzarətində həyatlarını davam etdirən insanların sayında müvafiq olaraq, 26,3%, 20,9% və 16,0% artım olmasını qeyd edir.

“The International Agency for Research on Cancer”in (İARC) məlumatına görə, planetin hər 5 vətəndaşından birində müxtəlif yaşda onkoloji patologiya təyin edilir (100 il bundan qabaq 30 insandan 1 nəfərdə), hər 8 kişi və 11 qadından biri bu xəstəliklərdən ölür, milyonlarla insan isə müalicədən sonra mütəmadi həkim nəzarəti altında yaşayır. “Quintiles and IMS” (“Intercontinental Medical Statistics Health, Inc”). (İQVIA) İnsan Məlumatları Elmi İnstitutunun proqnozuna görə dünya əhalisi arasında onkoloji xəstəliklərin müalicəsi üçün istifadə olunan dərmanlara cəmi xərclər 2022-ci ildə 180-200 milyard dollara çatacaqdır (2013-cü ildə bu rəqəm 96 milyard dollar təşkil etmişdir). Hər il yüksək maddi vəsait tələb edən tədqiqat layihələrinin həyata keçirilməsinə baxmayaraq, əhali arasında bəd xassəli şişlərlə xəstələnmə və ölüm hallarının ildən-ilə artma tendensiyanın yaxın gələcəkdə dəyişməsi gözlənilir.

Bioloji və tibbi antropoloqların tədqiqatları bəd xassəli şişləri b.e. 350 mln. il əvvəl yaşamış miksin, b.e. 240 mln. il əvvəl sürünənlər sinfindən Pappochelys rosinae, b.e.70 mln. il əvvəl dinozavrlar, b.e.4,2-3,9 mln. il əvvəl düz gözən humanoid, b.e.1,7 mln il əvvəl cənubi Afrikada insan sümüyü qalıqlarında, b.e. 3000-1500 il əvvəldən qalmış insan mumiyalarında və s. müəyyən etmişlər. Ən qədim tibb ədəbiyyatı Edvin Smit papi-

rusunda (b.e.ə.1600 il) yazılmış 48 xəstəlik tarixindən 8-də şiş xəstəlikləri təsvir olunur. Papirus yazıları göstərir ki, qədim həkimlər bəd və xoş xassəli şişləri fərqləndirir və xəstələrin müalicəsi üçün şişin bitki və heyvan mənşəli qarışıqlardan düzəlmiş mayelərlə yandırılmasını məsləhət görürmüşlər.

Hindistan, Çin, Peru və digər ölkələrdə tapılmış qədim tibbi əsərlərdə insan orqanizminin müxtəlif yerlərində şiş yaranmaqla müşayiət olunan sağalmaz xəstəliklər barəsində məlumatlar vardır. B.e.ə. V-IV əsrdə yunan həkimi Hippokrat (Hippocrates, b.e.ə. 460–370 il) xəstəliyin səbəbini bədəndə 4 mayenin- sarı və qara öd, qan və seliyn tarazlığının pozulması ilə əlaqələndirirdi. Qeyd etmək lazımdır ki, təbabət elinə xərçəng (yunanca “karkinos”, bizim eramızın 40-50-ci illərində romalı həkim K. Sels “karkinoz” sözünü latınca tərcümə etmiş və indi də istifadə olunan “cancer” sözü praktikaya daxil olmuşdur) sözünü Hippokrat “Karsinoma” əsərində süd vəzi xərçənginin (SVX) müayinəsində şişin vizual xərçəngə oxşarlığını əsas götürərək istifadə etmiş və yuxarıda göstərilən terminlər təbabətdə öz yerini qoruyub saxlamışdır. Yunan alimi Qalen (C. Galenus, 129-201 il) toxumalarda “qara öd” və ya “melanxoliy”anın yığılmasını şişlərin yaranması üçün əsas səbəb kimi göstərmişdir. C.Qalen ilk dəfə bəd və xoş xassəli şişləri vahid “qeyri-təbii böyümələr” qrupunda birləşdirmiş, onkos (yun.- “onkos”- həcm, kütlə) adlandırmış və 1600-cü illərdən isə onkologiya (loqos- öyrənmək) sözündən klinik təbabətdə istifadə edilməyə başlanmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, 1300 ildən çox bir müddətdə təbiblər onkologiyada Hippokratın və C.Qalenin humoral nəzəriyyəsinə daha çox istinad etmişlər (10, 26).

Roma imperiyasının süqutundan sonra Avropada təbabətin inkişafında durğunluq yaranmış, Hippokrat və Galenin ideyaları, sivilizasiyanın mərkəzinə çevrilən Konstantinopol (İstanbul), Bağdad, İsgəndəriyyə və Afinaya yayılmışdır. Bağdadda yaşayan yunan həkim Oribasiy (325-403) imperator Yulianın təklifi ilə o vaxta qədər yaşamış təbiblərin əsərlərini sistemə salaraq

həkimlər üçün 72 cildlik rəhbərlik yazmışdır. Oribasiy qeyd edirdi ki, bəd xassəli şişlər uzun müddət ağrı vermir, kəsikdə bərk (skirr), bəzi yerlərində isə yumşaq-lıq olur (nekroz). Sonralar Razes Bağdadskiy (860-932) Hippokrat və Qalenin əsərlərini ərəb dilinə tərcümə etmişdir.

İslam dininin yarandığı illərdə (VII əsr) müsəlman dünyasında tibbi bilgilər Qurani Kərimin surələri, Hz. Məhəmməd Peyğəmbərin (s) müdrik sözləri (s), onun əhli-beytinin (ə) və səhabələrinin etdiyi açıqlamalar çərçivəsində formalaşmışdır. Hz. Peyğəmbərin (s) elmi, tibbi, düzgün həyat tərzini, xəstəliklərin müalicəsini dəstəkləyən və sağlamlığın əhəmiyyətini vurğulayan hədisləri illər keçdikcə elmi tədqiqatlarda öz təsdiqini tapmaqda davam etmişdir. Hz. Peyğəmbərin (s) “Qocalıq və ölümdən başqa bütün xəstəliklərə çarə tapıla bilər” deməsi tibb elminin inkişafı naminə söylənilmiş bir ifadədir və bu söz İslamın tibb baxışını tam anladır. Sağlamlığın qorunması, xəstəliklərin müalicəsi üçün İslam təbabəti təbii məhsul və üsullardan bal, qara zirə, qan buraxma, çərtmə, banka qoyma və s. məsləhət görmüşdür.

Orta əsrlərdə Şərqdə dahi alim, filosof, həkim İbn Sinanın (Qərbdə Avisenna, 980-1037-ci il) “Tibb qanunları” (“The Canon of Medicine”) kitabı 1650-1700-ci illərə qədər həkimlər üçün vacib tibb dərsləri olmuşdur. Müəllif şişlərin patogenezi, kliniki, proqnoz xüsusiyyətlərini (isti-iltihab əlamətləri olan və soyuq-qeyri iltihabi şişlər) göstərmişdir. İbn Sina neoplazmaların müalicəsi haqqında əsərində şişi əhəmiyyətli dərəcədə normal toxumalardan kənarında kəsmək və yaranın dibini qaynar dəmir ilə yandırmağı məsləhət görmüşdür.

Orta əsrlərdə Avropada xristianlığın geniş yayılması nəticəsində məntiqi təfəkkür, elmi tədqiqatların inkişafı kilsə rəhbərliyi tərəfindən iflic edilmiş və həkimlər Aristotel, Qalen və keçmişin digər görkəmli simalarının əsərlərini, elmi fikirlərini qəbul etməli olmuşlar. Bu dövrdə autopsiyanın küfr sayılması və aparılmaması təbabəti uzunmüddətli durğunluğa yuvarlamışdır. Yüz illər boyu Avropa dünyası kilsənin müqəddəsliyini elmi araşdırmalardan daha çox qiymətləndirmiş (bir çox hallarda kilsənin kafirlərlə mübarizə- Müqəddəs İnkvizisiya qorxusu səbəbindən) və yalnız XIV əsrin əvvəllərində uzun fasilədən sonra İtaliyanın Boloniya Universitetində anatomiyanın tədrisi üçün autopsiya həyata keçirilməyə başlanmışdır. XVII əsrdə Q. Aselli (1622-ci il) limfa sistemini, U. Harvey (1628-ci il) qan dövrənini öyrənmiş və onların kəşfləri 100 illərlə tibbdə hökmranlıq edən qara ödənin xərcəngin səbəbi olması ideyasına son qoymuşdur. K. Gendron (1700-cü il) xərcəngin yerli yarandığını, dərman müalicəsinə effekt vermədiyini və cərrahi üsulla çıxarılmasını vacib saymışdır. XIX əsrin ortalarında “onkologiyanın atası” sayılan alman alimi R. Virxov (1821-1902-ci illər) patoloji-anatomik tədqiqatların əsasını qoymuş, xərcəng hüceyrələrindəki

morfoloji dəyişiklikləri, iltihab və onkoloji xəstəliklər arasındakı birbaşa əlaqələri öyrənmişdir. XIX əsrin ortalarında artıq bəd xassəli şişlərin böyümə, avtonomluq, metastaz vermə və ətraf toxuma, orqanlara sirayət etmə kimi əsas xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir.

Xərcəng xəstəliyinin epidemioloji tədqiqatlarına həsr olunmuş ilk işlər XVIII əsrə təsadüf edir. 1713-ci ildə B. Ramazzani rahiblərdə SVX çox rast gəlməsini onların cinsi həyatdan kənar olmaları ilə əlaqələndirmişdir. 1761-ci ildə J. Hill tütün emalında işləyənlərdə burun boşluğu, 1775-ci ildə P. Pott baca təmizləyənlərdə xaya dərisi xərcənginin daha tez-tez inkişafını müşahidə etmiş və sonuncunun səbəbini xaya dərisi qırışlarında hisin yığılaraq toksiki təsir etməsi ilə əlaqələndirmişdir. 1881-ci ildə J. Hutçinon tərkibində arsen olan dərmanlarla müalicədən sonra dəridə çox vaxt xərcəngə keçən kerotoz, 1896-cı ildə L. Ren boya işçiləri arasında sidik kisəsi xərcənginin, X-şüaların kəşfindən 10 il sonra rentgenoloqlar arasında əl dərisi xərcənginin çox rast gəlməsini müşahidə etmişlər. Sonralar epidemioloqlar bəd xassəli şişlərin rastgəlmə tezliyi və xüsusiyyətlərini öyrənməklə yanaşı, onun inkişafına təkan verən amilləri (məs., irsi, piylənmə, zəif fiziki aktivlik, ionlaşdırıcı şüalar; kimyəvi birləşmələr- tütün, asbest, arseniy, bioloji səbəblər- virus, bakteriya, parazitlər) tədqiq etmişlər. Molekulyar biologiyanın inkişafı molekulyar epidemiologiya elminin (xərcəng xəstəliyinin subhüceyrə, molekulyar səviyyədə tədqiqi, genlər və ətraf mühütün qarşılıqlı təsiri nəticəsində baş verən dəyişikliklərini analiz edən) yaranması ilə nəticələnmişdir.

XIX əsrdə optik mikroskopun kəşfi, autopsiyadan geniş istifadə, anesteziya (K. Lonq, U. Morton, 1842-1846-ci illər), cərrahiyyənin antiseptika prinsipləri (F. Zemmelveys, 1845-ci il; D. Lister, 1867-ci il), xəstəliklərin mikrob nəzəriyyəsi, peyvəndlər (L. Paster, R. Kox, E. Bering; 1870-1890-ci illər), X-şüaları (V. K. Rentgen, 1895-ci il), ağ ciyər xərcəngində bəlgəmin sitoloji müayinəsi (H. Washe, 1851-ci il), xromosom, DNT, genomun tədqiqi (V. Qofmeyster, 1848-ci il; F. Flemminq, 1882-ci-ci il; V. Valdeyer, 1888-ci il və başqaları) və digər kəşflər tibb elminin, o cümlədən onkologiyanın inkişafına təkan vermişdir (5).

Qeyd etmək lazımdır ki, XX əsrin son illərinə qədər xərcəngin səbəbini izah edən bir çox nəzəriyyələr- infeksiya (1649-1652-ci illər, Z. Lusitani, N. Tulp), limfa (1700-ci illər; G. Stahl, F. Hoffman), virus (1775-ci il, B. Peyriye), ətraf mühütün kanserogen faktorları (1775-ci il, P. Pott), germinogen-rudimentar (1875-ci il, D. Konqeym), xroniki qıcıqlanma (1863-ci il, P. Virxov), regenerativ-mutasiya (1936-cı il, B. Fissər-Vasels), virus-genetik (1957-ci il, L. A. Zilber) və s. irəli sürülmüşdür (23).

Müasir dövrdə onkogenozun mutasiya nəzəriyyəsi- hüceyrə (cinsi və/və ya somatik) genomunda yaranan mutasiyaların bəd xassəli şişlərin yaranmasına əsas səbəb olması qəbul olunmuşdur. Bu nəzəriyyənin in-

kişafi aşağıdakı mərhələlərdən keçmişdir: Ç.Darvinin (1809-1882) təkamül nəzəriyyəsi, Q. I. Mendelin (1822 - 1884) orqanizmlərin irsi əlamətlərinin nəsildən-nəsilə ötürülməsi qanununun genetikanın inkişafında mühüm rolu təkzib edilməzdir. 1904-ci ildə T.Boveri irsiyyətin xromosom nəzəriyyəsinə əsaslandırmış, 1914-ci ildə xromosomlarda olan dəyişikliyin xərçənglə nəticələnmə ehtimalını göstərmişdir. 1927-ci ildə Q.Meller ionlaşdırıcı şüaların mutasiya yaratmasını təsdiq etmiş, sonralar bəd xassəli şişlərin yaranmasına mutasiyaların səbəb olması fikrini irəli sürmüşdür. Normal hüceyrələrin şiş hüceyrələrinə spontan və ya induksiya-mutasiya nəticəsində transformasiyası çoxmərhələli proses olmaqla, hüceyrənin proliferasiya və differensiasiyasına nəzarət, apoptoz mexanizminin pozulması, nəzarətsiz bölünməsi- böyüməsi, ətraf normal toxuma, orqanlara sirayət edən, metastaz verən bəd xassəli şişin yaranması ilə sona çatır (1). 1971-ci ildə A.Knudson irsi və qeyri-irsi retinoblastomalarda mutasiyaları təsdiq etmişdir. 1980-ci ildə hüceyrənin transformasiya məlumatının DNT-də şifrələnməsi məlum olmuş, 1986- ildə R.Ueynberq gen supressorlarını aşkar etmiş və sonrakı illərdə 400-ə yaxın onkogenlər müəyyən edilmişdir.

Hüceyrənin genetik alqoritmü mürəkkəb bioloji prosesdir və onun requlyasiyasında iştirak edən 2 sistem xüsusi qeyd edilir. Bura aşağıdakılar daxildir:

1. Protoonkogenlər (c-src, c-ras və s.)- normal genlər olmaqla hüceyrələrin proliferasiya, differensiasiya siklini stimulyasiya edir. Bu genlərin mutasiyası onların onkogenlərə çevrilməsi ilə nəticələnir ki, bu şişin inkişafına səbəb olur (məs. RAS qrup genləri).

2. Gen-supressorlar- hüceyrələrin bölünmə və differensiasiyadan çıxışına mane olan genlər (protoonkogenlərin əksi). Bu genlərin inaktivasiyası bir çox xəstəliklərin (məs. retinoblastoma) yaranmasına səbəb olur (məs., RB1, 2TP53, 3BRCA1, 4CDKN1A genləri və s.).

Genomda mutasiya xarici fiziki (məs. ionlaşdırıcı şüalar), kimyəvi ( məs., arseniy, asbest, tütün və s.), bioloji (məs., virus, bakteriya, parazitlər) faktorların təsiri nəticəsində baş verə bilər. Bu şişlər sporadik şişlər qrupuna daxil edilir və onlar irsi keçmirlər. Eyni zamanda, embrional mutasiya nəticəsində şişlərin inkişafı ayırılmalıdır ki, bu proses sperma və ya yumurta hüceyrələrindən mutasiyanın uşağa keçməsi və nəticədə sonuncuda bəd xassəli şişin yaranması ilə nəticələnir. Bu xəstəliklər irsi onkoloji patologiyalar qrupuna daxildir.

Qeyd edildiyi kimi, xərçəngin müalicəsinin qədim üsulu bizim eradan 1500 il əvvəl Ebers tibbi papirusunda yazılmışdır. Misir fironu İmhotep şişin yaxınlığına isti qoymağı, sonra onu kəsməyi məsləhət görmüşdür. Firon kəsik yerində iltihabın başlayacağını və şişi məhv edəcəyini gözləyirdi. Maraqlısı odur ki, “firon üsulu” bəzi hallarda nəticə verirdi (müasir immunoterapiya). Qədim Misir, Yunanıstan, Roma və Hindistanda şişi qızdırmaqla və kahinlər, brahmanlar, maqlar tərəfindən

dua, müxtəlif ayinlərlə, ilahi müdaxilənin köməyi ilə müalicə edirdilər. XIX əsrin ortalarına qədər xəstələrin əksəriyyəti “dərman” müalicəsinə (qaban diş, tülkü ciyərləri, qurğuşun tinkturu, üyüdülmüş ağ mərcan və digər şübhəli vasitələr) üstünlük verirdilər. Cərrahi əməliyyatlar nadir hallarda həkimlər və bərbərlər tərəfindən (məs., süd vəzi şişinin çıxarılması) həyata keçirilir, şişin yandırılması, qan buraxma və digər ayin (cin çıxarma və s.) və mərasimlərdən müalicə üçün istifadə olunurdu.

Əsrlər boyu təbabət elmində toplanmış bilgilər və XIX əsrdəki kəşflər nəticəsində onkoloji xəstəliklərin müalicəsində bir çox mütərəqqi addımlar atılmağa başlanmışdır. Məsələn, 1820-ci ildə kriocərrahiyyənin atası J. Arnott süd vəzi və uşaqlıq yolu xərçənglərinin müalicəsində şişləri dondurmaq- krioterapiyadan, 1880-ci ildə- U.S. Halsted SVX-də radikal mastektomiya, 1891-ci ildə- immunoterapiyanın atası U. B. Koley xərçəng xəstələrinə immunostimulyasiya üçün strepto-kokların vurulması, 1872-1878-ci illərdə T.Bilrot mədə və qida borusu xərçəngində orqanların rezeksiyası, 1896-cı ildə radioterapiyanın atası V. Despeignes xərçəngin müalicəsi üçün X- (Rentgen) şüaları, 1896-cı ildə E. Qrubbe ilk dəfə SVX-də rentgen şüaları, 1896-cı ildə G. T. Beatson qeyri-operabel SVX-də yumurtalıqların ikitərəfli çıxarılması ilə hormonal müalicəni tətbiq etmişlər.

XX əsr bəşər tarixinin ən təhlükəli və digər tərəfdən məhsuldar yüzilliyi kimi yaddaşlarda qalmışdır. Atom əsri kimi tanınan bu dövr dünya müharibələri, inqilablar, köhnə imperiyaların süqutu və yenilərinin yaranması, köləliyin ləğvi, kütləvi qırğınlar (o cümlədən, atom bombası ilə), dünya ərazilərinin yenidən bölünməsi və s. ilə yanaşı, elmi-texniki sıçrayış və texnologiyaların dəyişməsi (kosmos, rəqəmsal texnologiyalar, internet, sürətli nəqliyyat və s), yeni elm sahələrinin yaranması və nəticədə, ictimai şüurun dəyişməsi ilə səciyyələnir.

Onkologiyanın şişlər haqqında müstəqil elm kimi formalaşması XIX əsrin 70-ci illərinə təsadüf etsə də, XX əsrdən müasir dövrə qədər eksperimental və klinik onkologiya yüksək inkişaf səviyyəsinə çatmışdır. Böyük maddi vəsait tələb edən bu inkişaf onkologiyanın bütün sahələrini- bəd xassəli hüceyrələrin submolekulyar səviyyəyə qədər, genetik aparatı da daxil olmaqla tədqiqi, şişlərin epidemiologiyası, profilaktikası, diaqnostikası, müalicəsi və s. əhatə edir. Göstərilən dövrdə yeni tətbiq edilən metodlar və kəşflərin natamam xronoloji siyahısı- uşaqlarda gözün torlu qişasının irsi qlioması (1905), toyuqlarda Rous sarkoma virusları (1911), kömür qatranının dəridə xərçəng yaratmasının təsdiqi (1915), uşaqlıq boynu xərçəngində Pap sınağı (1928), siqaret və xərçəng arasında əlaqənin statistik təsdiqi (1930), SVX-də modifikasiya olmuş radikal mastektomiya (1932), limfomalarda mustargenlə ilk kimyaterapiya (1939-1945-ci illər), uşaqların leykoz xəstəliyində fol turşusu- metotreksatdan istifadə (1947), prostat vəzinin yayılmış



xərçəngində hormonoterapiya (1940-1950), leykemiyaalarda donordan sümük iliği köçürülməsi (1956), Yaponiyanın Tohako bölgəsində skring müayinələrinin aparılması (1960), xaya xərçəngində ilk dəfə polikimyaterapiya (1960), xroniki mieloid leykozda Filadelfiya xromosomu (1960), Burket limfomasında Epşteyn-Barr virusu (1964), kolorektal xərçəngdə nəcisdə gizli qan testi (1967), SVX-nin ilkin mərhələlərində lampektomiya+radioterapiya (1970), onkogen (1970), radioimmunoloji analiz (1971), leykoz və limfomalarda sümük iliği transplantasyası (1973), hüceyrə onkogenləri (1976), p53 geni (1979), mədə və 12 barmaq bağırsağ xərçəngində helikobakter pilori (1980), prostat vəzi xərçəngində şiş markeri- prostat spesifik antigen (PSA, 1980), DNT, insan genomunun bir çox xüsusiyyətləri (1923-2022-ci illər), İnsan Genom proyeği (1980-2003), CA-125 şiş markeri (1983), HER2 geni (1984) və onun SVX-də proqnostik rolu (1984), insan papilloma virusu (İPV) 16, 18 ştamlarının uşaqlıq boynu xərçəngində rolu (1984), şiş supressor geni (1986), hepatit B virusuna qarşı ilk vaksın (1981), uşaqlıq boynu hüceyrələrində İPV-nun DNT-sinin aşkarlanması (1988), A hepatiti virusuna vaksın (1992), BRCA1 geni (1994), ilk DNT mikroanaliz mikrosxemləri (gen cipləri, 1995), BRCA2 geni (1995), imatinib (2001), bevasizumab (2004), İPV qarşı vaksın- Qardasil (2006), Servariks (2009), Herceptin (2006), Sorafenib (2007), prostat vəzi xərçəngində Sipulesel T- dendrit hüceyrəli vaksinin tətbiqi (2010), krioinmunoterapiya (2010), Rakotumomab (2012), ABŞ Milli Xərçəng İnstitutu və Milli İnsan Genomu Tədqiqat İnstitutunun birgə səyi nəticəsində xərçəngin 30-dan çox formasında DNT və digər molekulyar dəyişiklikləri təhlil edən Xərçəng Genom Atlası (TCGA, 2014), Pembrolizumab (2014), Palbosiklib (2015), TCGA və MXİ 10.000-dən çox şişin ətraflı genom təhlili (2018), TAILORx klinik sınaqları (2018), Larotrektrinib (2018), genomların Pan-Xərçəng Təhlili tədqiqatı (2020) və s.

Bu illərdə kliniki təbabətə daxil olan diaqnostika və digər proqressiv metodlardan aşağıdakıları qeyd etmək olar: Rentgen şüaları (1895), ultrasəsli tomoqrafiya (UST, 1960-cı illər), kompüter tomoqrafiya (KT, 1971 illər), maqnit-rezonans tomoqrafiyası (MRT, 1973-1981-ci illər), pozitron emission+KT, +MRT (PET CT; PET MRT; 1950-1998-ci illər), SPECT (single-photon emission computed tomography- tək fotonlarla emission KT), rəqəmsal-, nanoinformasiya texnologiyaları, sünü intellekt, rəqəmsal audio, video və teletəbabət, gen mühəndisliyi, submolekul-yar səviyyədə analizlər, vaksın, gen terapiyası, endokopik və vizual cərrahiyyə və digərləri.

Göstərilən dövrdə biologiyada həyata keçirilən elmi tədqiqatlar, təbabətdə istifadə olunan yeni diaqnostika, müalicə metodları və insanların rifah halının yaxşılaşması onların orta yaşının XX əsrin əvvəlindən sonuna 35 ildən 65 ilə yüksəlməsinə, dünya əhalisinin sayının

isə 4 dəfə artmasına səbəb olmuşdur.

XX əsrin əvvəllərində bir çox ölkələrdə xərçəng xəstəliyi ilə daha effektiv mübarizə aparmaq məqsədi ilə (elmi tədqiqatlar, xəstələrin müalicəsi və s.) xərçəng institutları, xəstəxanaları və milli cəmiyyətlər yaradılmasına başlanmışdır. 1909-cü ildə Londonda “The Cancer Hospital Research”, 1913-cü ildə Nyu-Yorkda 15 həkimin iştirakı ilə Amerika Xərçəng Nəzarət Cəmiyyəti (1945-ci ildən Amerika Xərçəng Cəmiyyəti) yaradılır. 1926-cı ildə “Yale-New Haven” xəstəxanası (ABŞ) əməkdaşları tərəfindən ilk dəfə xərçəng registri (qeydiyyat alınması) sistemi hazırlanmış, 1927-ci ildə SSRİ-də Leninqradda Onkologiya İnstitutu, 1937-ci ildə ABŞ-da Milli Xərçəng İnstitutu təsis edilmişdir. 1940-cı ildə Azərbaycan Respublikasında Elmi-Tədqiqat Rentgen-Radiologiya İnstitutu (ETRRİ), 1963-cü ildə adı dəyişdirilərək Elmi-Tədqiqat Rentgenologiya, Radiologiya və Onkologiya İnstitutu (ETRROİ), 1988-ci ildə Respublika Onkoloji Elmi Mərkəzi, 1995-ci ildə Milli Onkologiya Mərkəzi adını almışdır. 1943-45-ci illərdə İngiltərə və Danimarkada, 1958-ci ildə İsveçdə xərçəng registri tətbiq olunmağa başlanmışdır.

Onkologiyada tərəqqi çox saylı elmi və klinik materialların toplanması, cərrahi üsulların təkmilləşdirilməsi, xərçəng xəstələrinin müalicəsi üçün daha effektiv konservativ metodların işlənilməsi və hazırlanması beynəlxalq əməkdaşlığın zəruriliyi ideyasını vacib etmişdir. Bu sahədə ilk uğurlu cəhd 1933-cü ildə Madriddə keçirilən I Beynəlxalq Onkoloji Konqres zamanı edilmiş və rəsmi olaraq Beynəlxalq Xərçəng Əleyhinə İttifaq (Union for International Cancer Control- UICC) 1935-ci ilin mayında Parisdə təsis edilmişdir. İttifaqın yaradılmasında əsas məqsəd bəd xassəli şişlərin rastgəlmə tezliyinin azaldılması və ona nəzarət üçün xüsusi hədəflərin seçilməsi, xərçəng xəstəliyi ilə mübarizənin bəşəriyyət üçün vacibliyini dövlət orqanları qarşısında ön plana çəkmək və bu qlobal mübarizəyə vahid proqramla bir cəbhədən qoşulmaq arzusu olmuşdur. Hazırda UICC-ə 172 ölkədən 1200-dən çox təşkilat daxildir (milli elmi-tədqiqat institutları, xərçəng cəmiyyətləri, səhiyyə nazirlikləri, xəstə qrupları, xərçəngin qarşısının alınması, nəzarəti sahəsinə yardım edən nüfuzlu siyasətçilər, ekspertlər və s.). Təşkilat qarşıya qoyduğu məqsədə sadıq qalaraq xərçənglə mübarizədə ictimaiyyəti birləşdirən, dəstəkləyən, təbliğat təşəbbüslərində liderlik edir. Bunun üçün UICC davamlı Ümumdünya Xərçəng Liderlərinin zirvə toplantısı (World Cancer Leaders' Summit), Ümumdünya Xərçəng Konqresi (World Cancer Congress ) və Ümumdünya Xərçəng Günü (World Cancer Day) keçirilməsini diqqət mərkəzində saxlayır. Təşkilat 1953-cü ildə dünya onkoloqlarının istifadəsi üçün vahid ünsiyyət forması- beynəlxalq ekspertlər tərəfindən hazırlanmış “Bədxassəli şişlərin TNM təsnifatını” təklif etmiş və bu təsnifat elmi inkişaf nəzərə alınmaqla 2022-ci ildə növbəti 9-cu dəfə müəyyən dəyişiklərlə nəşr edilmişdir. Dünya onkoloq-

ları tərəfindən vahid TNM təsnifatından istifadə aparılmış tədqiqatların (epidemioloji, diaqnostik, müalicə s. aspektlər) hansı ölkədə həyata keçirilməsindən asılı olmayaraq nəticələri müqayisə etməyə, daha effektiv metodlardan qlobal miqyasda istifadə etməyə, əməkdaşlığa imkan verir. UICC 2006-cı ildə (Vaşinqton ş.) Ümumdünya Xərçəng Konqresində Ümumdünya Xərçəng Bəyannaməsini (World Cancer Declaration) təqdim etmişdir. 2008-ci ildə həmin sənəd təkmilləşdirilərək Xərçəng Liderlərinin Ümumdünya zirvə görüşündə (Cenevrə ş.), 2013-cü ildə isə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) ilə birlikdə qlobal fəaliyyətə uyğunlaşdırılaraq “Qeyri-yoluxucu xəstəliklərin qarşı-sının alınması və nəzarət planı (2013-2020)” sənədi kimi qəbul edilmişdir. Bəyannamə hökumətlərə, BMT agentliklərinə, vətəndaş cəmiyyətlərinə, müvafiq özəl bölmə və digər maraqlı tərəflərə 2025-ci ilə qədər xərçəng xəstəliyi ilə mübarizə proqramını təklif etmişdir. Proqrama hepatit, İPV qarşı vaksinasıya, kədr hazırlığı, xəstələrin tibb xidmətinə əlçatanlığı və digər təşkilatı məsələlər daxil edilmişdir.

1965-ci ildə Lionda (Fransa) müxtəlif amillərin insanlara kanserogen təsiri və xərçəng xəstəliyinin epidemioloji problemlərini öyrənmək üçün ÜST-ün xüsusi orqanı- Beynəlxalq Xərçəng Araşdırmaları Agentliyi (International Agency for Research on Cancer- IARC) yaradılmışdır. Agentlik çoxsaylı mütəxəssislərin köməyi ilə bəd xassəli şişlərin yaranma səbəbləri, dünya əhalisi arasında epidemiologiyası (Globocan, C15), uşaqlarda xərçəng xəstəliyinin rast gəlməsini öyrənən beynəlxalq təşkilat (International Incidence of Childhood Cancer - IICC), xərçəng xəstəliyinin sağalmasının müqayisəli analizi layihələri (SurvCan və SURVMARK), bəd xassəli şişlərin profilaktika metodları və xəstəlik yükünün beynəlxalq səviyyədə azalması istiqamətində işlər aparır. IARC dünya ölkələri və təşkilatları arasında tədqiqatları əlaqələndirilməklə beynəlxalq təşkilat kimi müstəqil rolunu müvafiq qurumlar arasında əməkdaşlıq, eyni zamanda aşağı və orta iqtisadi inkişaf etmiş ölkələrdə tədqiqatların həyata keçirilməsində xüsusi köməkçi rolunu həyata keçirir.

1966-cı ildə Beynəlxalq Xərçəng Registerləri Assosiasiyası (The International Association of Cancer Registries- IACR) bir peşəkar cəmiyyət kimi təsis edilmişdir. Xərçəng registerləri əhali və onların müxtəlif qrupları arasında (şəhər, rayon və ya ölkə) hər bir yeni xərçənglə xəstələnmə hadisəsini qeyd etmək, xəstəliyin əsas göstəriciləri, müalicə və onun nəticələri barəsində məlumatları vahid prinsiplərlə toplamağa, statistiki analizlər və müqayisələr aparılmasına yardım edir. Qeyd etmək lazımdır ki, hər bir ölkə üçün bütün əhalini əhatə edən xərçəng register sisteminin yaradılması böyük maliyyə, kədr, illər tələb edən mürəkkəb prosesdir. Məs., ABŞ 1973-cü ildə federal xərçəng registeri (The Surve-

illance, Epidemiology and End Results program- SEER) yarasdılmasına baxmayaraq, bu proqram hal-hazırda əhalininin 48-50 % əhatə edir. Çində ilk ərazi xərçəng registeri 1959-cu ildə Quancjou əyalətində təşkil edilmişdir. 1990-cı ildə 12 ərazi fəaliyyət göstərmiş və onların sayı 2019-cu ildə 574-ə qədər yüksəlmişdir ki, onlar da ölkə əhalisinin 32%-ni (438 milyon nəfər) əhatə etmək imkanı yaratmışdır.

1991-ci ildə ÜST işçi qrupu tərəfindən dünya əhalisi arasında xərçəng xəstəliyi ilə mübarizə üçün effektiv vahid strateji proqram- “National Cancer Control programmes. Policies and Managerial guidelines” hazırlanmışdır. Sənədin 2-ci nəşri 2002-ci ildə “Cancer Control Programme of the Department of Management of Noncommunicable Diseases, WHO” həyata keçirilmişdir. 2005-ci ildə Ümumdünya Səhiyyə Assambleyası üzv dövlətlərin xərçəng xəstəliyinin profilaktikası və ona nəzarət tədbirlərinin daha da aktivləşdirilməsi çağırışına cavab olaraq “Control Knowledge into Action WHO. Guide for Effective Programmes, 2007” sənədini qəbul etmiş və proqramın həyata keçirilməsi üçün bir çox nüfuzlu təşkilatlar, o cümlədən, Atom Enerjisi üzrə Beynəlxalq Agentlik (International Atomic Energy Agency- IAEA), UICC cəlb olunmuşlar. 2017-ci ildə ÜST 70-ci Assambleyası proqramın davamlı həyata keçirilməsini bir daha xüsusi qeyd etmişdir.

2012-ci ildə Xərçənglə Mübarizə üzrə Beynəlxalq Tərəfdaşlıq (The International Cancer Control Partnership - ICCP) təşkilatı yaradılmışdır. Müxtəlif illərdə çoxsaylı ölkələrdə əsasən dövlət büdcəsindən maliyyələşən xərçənglə mübarizə proqramları qəbul edilmişdir. Məs., 2014-ci ildə Avropa İttifaqına daxil olan ölkələr xərçənglə mübarizə proqramı CanCon (rəsmi- “European Guide on Quality Improvement in Comprehensive Cancer Control”) qəbul etmişlər. Bu proqramlar müvafiq beynəlxalq təşkilatların məsləhətinə uyğun olaraq xərçəng xəstəliyi ilə mübarizədə 4 strateji problemləri əhatə edir:

1. Xərçəng xəstəliyinin profilaktikası (tütün məhsulları, spirtli içkilərdən istifadənin minimuma çatdırılması, artıq bədən çəkisi- piylənməyə yol verməmək, aktiv fiziki həyat, İPV, hepatitlərə qarşı vaksinasıya, günəş, ionlaşdırıcı şüaların təsirindən qorunmaq və s.).

2. Xərçəng xəstəliyinin ilkin mərhələlərdə təyini (müasir diaqnostika metodlarının əhalinin bütün qrupları üçün əlçatanlığı, skrinqlərin aparılması və s.).

3. Effektiv müalicə protokollarının hazırlanması, onların bütün onkoloji xəstələr üçün əlçatanlığı, istifadəsi.

4. Palliativ yardım (sağalma şansı olmayan xəstələrdə xəstəliklə əlaqədar simptomları aradan qaldırmaqla onların həyat keyfiyyətlərinin maksimum qorunması, xəstə və yaxınlarının mümkün qədər rahat yaşamalarına yardım).

Göstərilən dövrdə çoxsaylı elmi-praktiki tibb mərkəzlərində bəd xassəli şişlərin diaqnostika, müalicə, onun nəticələri, fəsadları, proqnoz və onkologiyanın digər aspektlərini əhatə edən, sistemli səhvlərin minimuma endirilməsi üçün randomizə edilmiş nəzarətli tədqiqatlar həyata keçirilmişdir. Statistik etibarlı nəticələrin alınması üçün tədqiqatlara çoxsaylı sınaq subyektlərinin daxil edilməsi vacib faktor kimi qəbul edilmişdir. Alınmış etibarlı nəticələr- analizlər, diaqnostik metodlar, müalicənin nəticələri və s. "qızıl standart" kimi qəbul edilərək onların əsasında kliniki praktikada istifadə üçün müvafiq protokollar, məsləhətlər təklif edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, son illərdə bəd xassəli şişlərin mərhələsi, şişin molekulyar genetik parametrləri təyin edildikdən sonra xəstələrin müalicəsində cərrahi (endoskopik, robotların köməyi ilə), dərman (göstərişə uyğun sitostatiklər, hormonlar, immuno-, target preparatları və s.), şüa müalicəsi (3-, 4D radioterapiya, İMRT, Ra-pidArc, stereotaktik, qamma şüaları, proton və digər ağır yüklü hissəciklərlə və s.) tək və ya müxtəlif kombinasiyalarda istifadə edilir.

Xərçəng registerləri, xərçəng xəstəliyi ilə milli mübarizə proqramlarının aktiv fəaliyyəti, effektiv müalicə proqramlarının hazırlanması və tətbiqi nəticəsində son illərdə bəd xassəli şişlərin müalicəsində müəyən müvəffəqiyyətlər əldə edilmişdir. Məsələn, ABŞ 2000-ci ildə bütün bəd xassəli şişlər üçün standart xəstələnmə göstəricisi 468,7, ölüm 198,8, 5 illik yaşama göstəricisi 65,7% olmuşdursa, bu göstəricilər 2019-cu ildə, müvafiq olaraq, 418, 145,9 və 72,1% təşkil etmişdir. Müqayisə üçün, 1970-75-ci illərdə 5 illik yaşama göstəricisi daha aşağı- 50,3% təşkil etmişdir (21).

Qeyd etmək lazımdır ki, qadınlarda SVX, kişilərdə prostat vəzi xərçəngində, melanomalarda 5 illik yaşama göstəriciləri 90% və ondan yüksək səviyyəyə çatmışdır (3, 15, 17). Son illərdə mədə-bağırsaq xərçəngi üçün ən yüksək 5 illik yaşama göstəriciləri bir sıra Cənub-Şərqi Asiya ölkələrində müşahidə olunmuşdur. Cənubi Koreyada mədə xərçəngi üçün 5 illik yaşama 68,9%, yoğun bağırsaq xərçəngi 71,8% və düz bağırsaq xərçəngi 71,1% təşkil etmişdir. Digər tərəfdən, müəyyən lokalizasiyalarda, məs., qida borusu, ağ ciyər, pankreas xərçəngində yaşama göstəricilərində pro-qress müşahidə edilmir. Yaponiyada qida borusu xərçəngində 5- illik yaşama 36%, Tayvanda qara ciyər xərçəngində 27,9% göstərilir. İqtisadi zəif, orta inkişaf etmiş ölkələrdə yaşama göstəriciləri aşağıdır və bunun səbəbi yüksək maddi vəsait tələb edən müalicə metodlarına xəstələrin məhdud əlçatanlığıdır (4, 9). İAEA məlumatına görə (2022- ci il) zəif iqtisadi malik ölkələrdən ancaq 26% xərçəngin laboratoriya müayinəsi və onlardan 30% xərçəngin müalicəsi ilə məşğul olan dövlət tibb xəstəxanaları fəaliyyət göstərir.

Dünyanın yüksək iqtisadi inkişafa malik regionlarında xərçəng xəstəliyi ilə standart xəstələnmə göstəricisi (308,7) iqtisadi orta, zəif inkişaf etmiş (163,0) ölkələrlə müqayisədə daha yüksəkdir. Məsələn, Qərbi Avro-

pada xərçənglə xəstələnmə Şərqi Afrikadan iki dəfə yüksəkdir. İqtisadi inkişaf etmiş ölkələrdə SVX, prostat vəzi, kolorektal və ağciyər xərçənginin rast gəlmə tezliyi iqtisadi zəif inkişaf etmiş ölkələrə nisbətən yüksəkdir. Sonuncu ölkələrdə daha çox infeksiya ilə əlaqədar qara ciyər, mədə və uşaqlıq boynu xərçənginə rast gəlinir. Bir sıra yüksək iqtisadiyata malik ölkələrdə xərçəng xəstəliyindən ölüm göstəriciləri aşağıdır və bunun səbəbi onlarda səhiyyə sistemi və müasir müalicə metodlarına xəstələrin əlçatanlığıdır. İqtisadi zəif inkişaf etmiş ölkələrdə məhdud büdcə ilə əlaqədar ancaq 20%-ə yaxın xəstələr yüksək effektiv, müasir şiş əleyhinə dərmanlarla müalicə ala bilərlər. Afrikanın 70% əhalisi texnologiya və kadr olmadığı üçün radioterapiya ala bilmirlər. Sonuncularda bəd xassəli şişlərdən yüksək letallığın digər səbəblərindən biri bu ölkələrdə bəd xassəli şişlərin daha çox gec mərhələlərdə təyin edilməsidir (11). Amerika Kliniki Onkoloqlar Cəmiyyətinin (ASCO) məlumatına görə, onkoloji xəstəliklərdən ölüm aşağı və orta iqtisadi inkişaf etmiş ölkələrdə yüksək iqtisadiyata malik ölkələrdən 16% çoxdur (müvafiq olaraq, 66% və 50%). Proqnozlara görə, 2040-ci ilə Afrikada xərçənglə xəstələnmə halları 2 dəfə, ölüm halları isə orta ümumdünya göstəricilərindən 3 dəfə yüksək olacaqdır.

Qeyd edildiyi kimi, müasir dünyada hər il böyük həcmdə insan resursu, yüksək texnologiyalar, maddi vəsait- milyardlarla dollarlıq tədqiqat layihələri həyata keçirilməsinə baxmayaraq əhali arasında bəd xassəli şişlərlə xəstələnmə və ölüm halları artmaqda davam edir və göstərilən tendensiyanın gələcək on illərdə dəyişməsi gözlənilmir. IARC məlumatında planetin 5 vətəndaşından birində həyatı dövründə onkoloji patologiya təyin edilir, 8 kişi və 11 qadındən biri bu xəstəliklərdən ölür, milyonlarla insanlar isə müalicədən sonra mütəmadi həkim nəzarətində həyatlarını davam etdirirlər.

Məlumdur ki, xərçəng xəstəliyi olmayan cəmiyyət-həyat heç vaxt olmayacaq və bunun səbəbi hər bir hüceyrənin bölünmə prosesində mutasiya edə bilməsi və nəticədə, xərçəngə çevrilmək imkanının yüksək olmasıdır. Eyni zamanda, xəstəliyin inkişafında rol oynayan bir çox ekzogen faktorların azalmasını gözləmək sadələvlük olardı. Beləki, gələcəkdə:

1. Dünya əhalisi arasında onkoloji xəstəliklər daha çox yaşlı və ondan yüksək yaş qrupunda müşahidə edilir. Əgər 2000-ci ildə cəmi 6,95 mld. əhalidən 65 yaşdan yuxarı 8%, 2020-cı ildə 7,8 mld. əhalidən 9%, 2040-cı ildə proqnozlaşdırılan 9,2 mld. əhalidən 22% bu qrupa daxil olacaqlar. Qeyd etmək lazımdır ki, bir çox dövlətlərin sosial inkişaf proqramlarının önəmli komponenti doğumun yüksəlməsidir, ancaq gözlənilən nəticələr əldə edilmir;

2. Meqapolislərdə- qeyri-qənaətbəxş ekoloji şəraitdə yaşayan insanların sayı, fastfud qidalanma, köklənmə, piylənmə halları dəfələrlə yüksələcək, onların fiziki aktivliyi azalacaqdır. Qida məhsullarının keyfiyyətinin yüksəlməsi, zərərli adət və istehsalat amillərinin mini-

muma endirilməsi inam doğurmur. Aşağı iqtisadi durumlulu ölkələrdə infeksiya ilə əlaqəli xərçəng xəstəliklərinin sayı yüksək resurslu ölkələrə nisbətən daha zəif temple azalacaqdır. Qlobal səviyyədə antibiotiklərə rezistentliyin güclənməsi bu proseslərə neqativ təsir göstərəcəkdir.

6. İdeal dünya utopiyası realaşmayacaq- müxtəlif səbəblərdən, məs., iqtisadi durum, konfliktlər, kütləvi informasiya vasitələrinin köməyi ilə problemlərin daha da gərginləşdirilməsi və s. nəticəsində xroniki stress halları yüksələcəkdir;

7. Yüksək maddi vəsait tələb edən cari texnologiyalı diaqnostika və müalicənin bütün əhali üçün əlçatan olması inandırıcı deyil (16, 25).

Onkoloji patologiyanın müxtəlif aspektlərini öyrənən tədqiqatçılarda sual yaranır- gələcəkdə, məs., 50 və ya 100 ildən sonra qlobal kataklizmlər baş verməzsə insan zəkası bu ölüm təhlükəli xəstəliyə qalib gələ biləcəkmə? Nə vaxt insanlar xərçəng xəstəliyi sözünü ölüm hökmü kimi qəbul etməyəcək, dəhşətli qorxu hissi keçirmədən bu xəbəri xroniki, məsələn, diabet xəstəliyi kimi sakit qəbul edib bu xəstəliklə yaşayacaqlar? Xətti düşüncəyə malik insan zəkası eksponensial sürətlə inkişaf edən texniki tərəqqi əsasında onkologiyanın gələcək inkişaf meylərini proq-nozlaşdırma bilərmi?

Məlumdur ki, göstərilən problemin həlli bir çox faktorlardan, dünya əhalisinin sayı, siyasi, sosial-iqtisadi vəziyyət, iqlim, ekoloji dəyişikliklər, elmi-texniki tərəqinin səviyyəsi, biologiya, o cümlədən təbabətdə baş verən progressiv dəyişikliklər və onlara insanların əlçatanlığı səviyyəsi və s. asılıdır.

XXI əsrdə artıq istifadə olunan və dünya laboratoriyalarında müvəffəqiyyətlə davam etdirilən tədqiqatlar, onların qısa zaman kəsiyində tətbiq edilən nəticələri (yüksək rəqəmsal texnologiyalar, mikro-, bio-, kvantkompüterlər- çiplər, nano-, bio-, robot texnologiyaları, sünü zəka sistemləri, genom, gen mühəndisliyi, virtual reallıq, günəş batareyası ilə işləyən dronlarla ötürülən super sürətli internet, sünü qida və s.) müasir cəmiyyət və insan həyatının ayrılmaz komponentidir. Kibernetikada baş verən sürətli inkişafın nəticələrinin tibb elmində, o cümlədən, onkologiyada tətbiqi üçün bir çox sahələrin- səhiyyə, biologiya, əczaçılıq sənayesi, yüksək rəqəmsal texnologiyalar üzrə peşəkarlar və digərlərinin birgə fəaliyyəti vacib olacaqdır. Bu sahədə çalışan mütəxəssislər texnologiyaların imkanlarını qiymətləndirdikdə orqanizmin təbii müdafiə qabiliyyətini ön plana çıxaracaq, orqanları ayrılıqda yox, bir-biri ilə sıx əlaqəsi olan vahid bir sistem kimi dəyərləndirəcəklər.

Qeyd etmək lazımdır ki, gələcəkdə insan amili ilə süni intellekt alqoritmləri arasında əlaqə problemləri öz həllini tapacaq, bütün sahələrdə olduğu kimi təbabətdə də praktiki işlərin böyük hissəsini yüksək zəkaya malik robotlar aparacaq, intuisiya və məntiqə malik insan isə daha çox verilən tapşırıqlar, onların həlli prosesində keyfiyyətə nəzarət funksiyasını həyata keçirəcəklər.

Presizion təbabət ön plana keçəcəkdir- genomun tədqiqi (mikrobiom) hər bir konkret fərddə hətta inkişaf edə bilən xəstəliklər barəsində fikir yürütməyə imkan verəcək və bu məlumatlar (o cümlədən, genom fayları, metabolik status, instrumental müayinə nəticələri və s.) müvafiq interaktiv səhiyyə sistemi serverləri ilə yanaşı şəxsin məs., istifadə etdiyi "ağıllı" saatına da ötürələcəkdir. Uşaq anadan olanda ona nanotexnologiyaların köməyi ilə yaradılmış interaktiv yenilənə bilən kvant mikrobioçipləri yerləşdirilməsi istisna olunmur və həmin çipdə fərdin hə-yatının sonuna qədər irsi, cari sağlamlıq durumu barəsində tam məlumat yerləşdiriləcəkdir.

Xərçəngin profilaktusunda strateji hədəf fərdin bioloji materialında (qan və ya şübhəli nahiyələrdən götürülmüş toxuma) potensial xərçəngə keçmək riski olan və ya bəd xassəli hüceyrələrin müvafiq onkomarkerlərini təyin etmək və gen mühəndisliyinin köməyi ilə genomlarda mutasiyaların dəyişdirilməsi üçün hədəf platformanın yaradılmasıdır.

Gələcək onkologiyada CRISPR, CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats- qrup şəklində müntəzəm ardıcılıqla qısa palindrom təkrarları) texnologiyası- təkrarlanan ardıcılıqla düzülən DNT molekulunun öyrənilməsi və praktikaya tətbiqinin perspektivi yüksəkdir. Bu molekulyar texnologiyaya şişlərdə genetik nişanları təyin etmək, gen mühəndisliyindən istifadə edərək orqanizmin immun sisteminin konkret şişə qarşı mübarizə aparmasını stimulyasiya edən immunopreparatlar və şiş əleyhinə aparılan müalicənin effektivinin molekulyar səviyyədə qiymətləndirilməsinə imkan verəcəkdir (22, 24).

Müayinədə istifadə olunan vizualizasiya metodlarındakı cihazların həcmi və çəkisi kiçik olduğu üçün onlar daşıma bilən və adaptiv olacaqlar. Məs., UST cihazının kiçik ölçülü sensorları yüksək keyfiyyətli 4D görüntülərini telekommunikasiya sisteminin köməyi ilə real vaxt rejimində internetlə cihazın monitoruna ötürəcək, göstərişə uyğun sensorlar ağız boşluğuna, həzm sisteminin boşluqlu orqanlarına yerləşdiriləcəkdir. Vizualizasiya metodları tədqiq olunan orqanda anatomik struktur dəyişikliklər ilə yanaşı, eyni zamanda, morfoloji, funksional, dinamik-funksional, məs., iltihabi prosesin sağalma sürətini, dərəcəsini, sümük toxumasında regenerasiyanın sürətini, hətta keçmiş- real müayinə intervalında baş verən dəyişikləri və s. göstərəcəkdir. Bütün müayinə metodlarının (KT, MRT, PET-CT, PET-MRT və s.) nəticələrini müqayisəli analiz edən sünü intellekt diaqnozun qoyulması, müalicə taktikası və onun effektivinin qiymətləndirilməsində əsas rol oynayacaqdır. Həkimlərin və konsiliumun məsləhətinə ehtiyac olduqda internetlə interaktiv müzakirələr aparılacaq və bu barədə xəstə məlumatlandırılacaqdır. Klassik rentgen müayinəsi az informativliyi, yüksək ionlaşdırıcı şüalanma təsirinə görə çox ehtimal ki, istifadə olunmayacaq, onları aşağı dozalı KT cihazları əvəz edəcəkdir. MRT cihazlarının çəkisi az və həcmi kiçik olmaqla, onlarda mürəkkəb so-

yutma sisteminin qoyulmasına ehtiyac qalmayacaqdır. Nanotexnologiyanın köməyi ilə fəsad verməyən kontrast maddələrdən istifadə olunacaqdır. PET-MRT infeksiya ağırlaşmalarda infeksiya ocağını təyin etməklə yanaşı, aparılan müacənin effektivini də qiymətləndirməyə imkan verəcəkdir (13, 14).

Kliniki praktikada artıq kapsula-endoskoplardan istifadə edilir. Gələcəkdə kapsulaların apardığı vizual görüntülərin real vaxt rejimində internetlə lazımi tibb mərkəzlərinə ötürülməsi, şübhəli nahiyələrdən mikrobiopsiya, toxumanın molekulyar-genetik səviyyədə tədqiqatı mümkün olacaqdır (12, 20).

Bəd xassəli şişlərin müalicəsində cərrahiyyənin və cərrahların rolu daha da yüksələcəkdir. İnformasiya telekommunikasiya texnologiyaları inteqrasiya olmuş ergonomik ağıllı cərrahiyyə-əməliyyat bloklarında (cərrahi müdaxilələrin multimedia kitabxanası ilə təhciz edilmiş) cərrahın maraq dairəsində olan nahiyənin müayinə zamanı və ya real vaxt rejimində alınan yüksək keyfiyyətli 3D görüntüləri (KT, MRT və s.) şiş, qan damarları və digər strukturları ən kiçik detallarla monitorada izlənəcəkdir. Nəticədə, ağıllı alətlərlə naviqatorların nəzarəti altında çalışan cərrah optimal cərrahiyyə taktikasını təyin edəcək, müdaxilənin müddəti, həcmi, qan itkisi, normal toxuma zədələnməsi, ağırlaşma riski (əməliyyat zamanı və ondan sonra) əhəmiyyətli dərəcədə azalacaqdır. Digər innovasiyalar cərraha normal və şiş toxuması arasındakı hətta mikro sərhədi təyin etməyə imkan verəcəkdir. Müasir cərrahi robotların (Da Vinci, Versius, The Hugo™ RAS) sünü intellekt inteqrasiya olmuş daha yüksək texnologiyalı variantları ağıllı robot sistemləri ilə əvəz edəcəkdir. Protezlər üçün 3D çap qurğusundan istifadə, o cümlədən, fərdin əcdad hüceyrələrindən perspektiv biomühəndis texnologiyalarının köməyi ilə orqanların, toxumaların regenerasiyası mümkün olacaqdır. İmplantasiya edilən dərman çatdırma cihazları geniş tətbiq ediləcəkdir (19).

Kliniki onkologiyada klassik sitotoksik və sitostatik kimyaterapiya alan xəstələrin sayı 2040-ci ildə 2018-ci illə müqayisədə yüksələcəkdir (birinci kurs) və bu daha çox zəif iqtisadi inkişaf etmiş ölkələrin əhalisi arasında baş verəcəkdir (27). Dəqiq fərdi təbabətin vacib komponenti olan hədəf (target) preparatlarından istifadə ön plana keçəcəkdir. Qeyd etmək lazımdır ki, hədəf preparatları kiçik molekullu birləşmə və ya monoklon əks cisimlər olmaqla asanlıqla sitoplazma membranından hüceyrəyə daxil olub onu zədəliyə və ya bu hüceyrələri immun sistemin asan tanıması üçün nişanlayırlar ki, nəticədə, şiş hüceyrəsinin inkişafını saxlamaq və ya onun özünü məhv etmək funksiyası yüksəlir. Bu preparatlar eyni zamanda immun sistemin şiş hüceyrələrinə yönələn artma, qan damarlarının inkişafı, hormon asılı şişlərdə (SVX, prostat vəzinin xərçəngi) orqanizmin həmin hormonların ifrazını stimulyasiya edən siqnallarını bloklayırlar. Əzcasılıq sənayesi qarşısında qoyulan vacib tələblərə bu preparatların fəsadlarının minimum

və imkan daxilində, xəstələrin evdə qəbul etmələri üçün onların tablet şəklində olmasıdır.

Gələcəkdə bəd xassəli şişlərin müalicəsində radioterapiyadan istifadə, çox ehtimal ki, ionlaşdırıcı şüaların mutagen təsiri ilə əlaqədar minimuma enəcəkdir. Şüalanan sahənin vizual nəzarət altında həyata keçirilən şüa müalicəsində qamma, elektron və proton şüaları ilə yanaşı, digər ağır yüklü hissəciklərdən və radiomodifikasiyanın imkanlarından istifadə "terapevtik uduş faktorunu" xeyli yüksəltməyə imkan verəcəkdir. Müalicəyə topo-, dozimetrik hazırlıq avtomatlaşdırılacaq, müalicə seanslarının aparılmasında sünü zəka, robotlardan geniş istifadə olunacaqdır (15). Qeyd etmək lazımdır ki, bəd xassəli şişlərin şüa müalicəsində artıq ABŞ FDA (Food and Drug Administration) tərəfindən aşağıdakı sünü intellekt proqramlarından istifadəyə icazə verilmişdir: 2018-ci ildə KT şəkillərinə əsasən birincili şiş və ətraf toxumaların konturlanmasında radiasion onkoloqa köməkçi (DLCExpert, Mirada Medical Ltd.), 2019-cu ildə radioterapiya planlarını və seanslarını idarə etmək və izləmək (Ethos Radiotherapy Treatment, Varian Medical Systems Inc.), radioterapiyanın planlaşdırılması və müalicənin analizi (RayStation, RaySearch Laboratories AB).

İmmuno-onkologiyanın gələcək inkişafı-xərçəng hüceyrələrinin ilkin tam genetik statusunun qiymətləndirilməsi, yüksək metastaz vermə potensialına malik klonların müəyyən edilməsi, dominant şiş klonu, bədxassəli neoplazmanın hər bir fərdi spesifik klonunun məqsədyönlü öyrənilməsi istiqamətində həyata keçəcəkdir. Alınan nəticələr yeni immuno-modulyasiya, adoptiv hüceyrə terapiyası, hədəf əks cisimlər, vaksirlər və yeni molekulyar siniflərə məxsus dərmanların gen mühəndisliyinin köməyi ilə hazırlanmasına imkan verəcəkdir. İmmun preparatları, residiv və metastazların qarşısının alınması üçün müxtəlif təsir mexanizminə malik çoxagentli kimyaterapiya kursları, fərdin hüceyrələrindən, o cümlədən əcdad hüceyrələrindən istifadə etməklə hazırlanan konkret xərçəng vaksirlərinin tətbiqi xərçəng xəstəliyinin profilaktikası, diaqnostikası və müalicəsində önəmli rol oynayacaqdır (8).

Onkoloji xidmətin təşkilində xəstələrin teleqeydiyyat sistemləri, həkimə virtual müraciət, biometrik sensorların tətbiqi səhiyyə sisteminə düşən yükü xeyli yüngülləşdirəcək, pasientlərin evdə komfort şəraitdə yaşamaqla müayinə, bir çox hallarda müalicə alınmasına şərait yaradacaqdır. Telemedisinanın köməyi ilə fərdiləşdirilmiş müalicə alqoritmlərinin seçilməsi, mütəxəssislərin interaktiv konsultasiyası və ehtiyac olduqda, konsiliumu aparılacaqdır. Elmi texniki tərəqqi gələcəkdə təbabətdə istifadə olunan diaqnostik, müalicə texnologiyaları, dərmanların maya dəyərini xeyli aşağı salmağa, onların əhalinin bütün təbəqələri üçün əlçatan olmasına şərait yaradacaqdır.

Uzun illər onkoloji patologiyaların diaqnosti-

ka, müalicəsi ilə məşğul olan mütəxəssislər olaraq deyə bilərik ki, 100, bəlkə də, 50 ildən sonra insanlar təəcüblənəcəklər: “2022-ci ildə insanlar orqanizmlərində xərçəng xəstəliyinin başladığını necə təyin edə bilməyiblər. Bu ki sadədir, tərkibində nanohissəcik olan bir tablet qəbul edirsən, yatırsan, o nanomolekullar bədəni skan edib nəticələri kompüterə göndərir, sünü intellekt məlumatları analiz edib səndə hansı orqanda xərçəng xəstəliyinin yaranması barəsində məlumat verir”. Bu cavabın düzgünlüyünü ancaq gələcək nəsillər qiymətləndirə biləcəkdir.

**Açar sözlər:** onkologiya, texnologiyalar, müalicələr

### ƏDƏBİYYAT:

1. Əliyev C.Ə., İsayev İ.H. İmmuno-onkologiya: bioloji əsasları, müasir vəziyyəti, şüa müalicəsi ilə birlikdə istifadə perspektivləri. Bakı, Nurlan, 2022, s.59
2. Allemani C., Matsuda T., Di Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. // *Lancet*, march 17, 2018, v.391, p.1023-1075;
3. Silverberg E., Roald N. American Cancer Society, Cancer facts, Figures, 2010; // Grant. Cancer statistics 1970, p.11-20.
4. Allemani C., Matsuda T., Carlo V. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. // *Lancet*, 2018, v.391, p.1023-1075;
5. Devita V., Rosenberg, S. Two Hundred Years of Cancer Research. // *New England J. of Medicine*. 2012, v.366, p.2207-2214.
6. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition 2015.
7. Joshua A., Tannock I. Oncology in 2050 – A Retrospective? // *The Oncologist* 2020, v.25, p.1127-1130.
8. Kocarnik J., Compton K., Dean F. et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019 A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study, 2019. // *JAMA Oncol.* 2022, v.1, p.420-444.
9. Kunjumoideen K. History of Cancer. at *Medicineworld. Org*, 2005.
10. Torre A., Bray F., Rebecca L. Siegel et al. Global cancer statistics, CA: A // *Cancer J. for Clinicians*, 2012, v.65, p.87-108.
11. Elli L., Marinoni B., Sidhu R. et al. Nomenclature and Definition of Atrophic Lesions in Small Bowel Capsule Endoscopy: / An International Delphi Consensus Statement of the International CAPsule Endoscopy Research (I-CARE) Group. *Diagnostics* 2022, v.12, p.1704.
12. DeMayo M., Pokorski I., Song Y. et al. The Feasibility of Magnetic Resonance Imaging in a Non-Selective Comprehensive Clinical Trial in Pediatric Autism Spectrum Disorder / *J Autism Dev Disord*, 2022, v.52, p.1211-1222.
13. Maury E., Mayo L. Intensive Care Medicine in 2050: the future of medical imaging. // *Intensive Care Med*, 2017, v. 43, p.1135-1137.
14. Baumann M., Ebert N., Kurth I. What will radiation oncology look like in 2050? A look at a changing professional landscape in Europe and beyond. // *Mol Oncol*, 2020, v.14, p.1577-1585.
15. Thun M., DeLancey J., Melissa M. et al. The global burden of cancer: priorities for prevention // *Carcinogenesis*. 2010, v.31, p.100-110.
16. National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology and End Results-SEER Program, 2022.
17. Siegel R., Miller K., Fuchs H., Jemal A. Cancer statistics. // *CA Cancer J Clin* 2022, v.72, p.7-33.
18. Ruers T. The future of surgical oncology, // *BJS* 2019, v.106, p.663-664.
19. Hong S., Jung S., Baek D. Diagnostic Yields and Clinical Impacts of Capsule Endoscopy *Diagnostics* 2021, v.11, p.1842.
20. Silverberg S., Roald N. Grant M. Cancer statistics, CA: A Cancer Journaln for Clinicians, 1970, v.20, p.10-23.
21. Wang S., Gao C., Zheng Y. et al. Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. // *Mol Cancer*, 2022, v.21, p.57.
22. The History of Cancer. American Cancer Society, 2009.
23. Zhan T., Rindtorf N., Betge J. et al. CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy // *Seminars in Cancer Biology* 2019, v. 55, p.106-119.
24. Tramalloni V., Bragazzi N. Cancer prevention: state of the art and future prospects. // *J Prev Med Hyg*, 2015, v.56, p.21-27.
25. Wagener D. The history of oncology. // Springer, 2009, 302p.
26. Wilson B., Jacob S., Yap M. et al. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study. // *The Lancet Oncology*, 2019, v.20, p.20.

# STEREOTAKTİK ŞÜA MÜALİCƏSİ- FUNDAMENTAL ƏSASLAR

*İ.H. İsayev, K.İ. Kazimov, E.H. Quliyev, R.R. Qaziyeva, G.R. Nəsirova, G.R. Hacı,  
N.S. Əliyeva, Ü.Z. Nəbizadə, E.Ş. Mirzabəyov.  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

## STEREOTACTIC RADIATION TREATMENT- FUNDAMENTALS

*I. Isayev, K. Kazimov, E. Guliyev, R. Gaziyeva, G. Nasirova, G. Haji,  
N. Aliyeva, U. Nabizade, E. Mirzabayov.*

Stereotactic radiosurgery (SRS) allowed the application of stereotactic radiotherapy (also known as stereotactic body radiotherapy-SBRT, since 2010 stereotactic ablative radiotherapy-SABR), which provides the opportunity to deliver a high dose of radiation energy to the pathological process while protecting the surrounding normal tissues as much as possible. After a single irradiation of tumor cells with a dose of >8-10 Gr, lethal damage is enhanced, vascular endothelium is damaged, the volume of the hypoxic microenvironment decreases, and the immune response, apoptosis is enhanced.

**Keywords:** stereotactic radiosurgery, stereotactic ablative radiotherapy

XIX əsrin son illərində hər biri ayrı-ayrılıqda Nobel mükafatına layiq görülmüş 3 kəşf- 1895-ci ildə K.Rentgen tərəfindən rentgen şüalarının (X-şüaları)<sup>1</sup>, 1896 ildə A.Bekkerel tərəfindən təbii radioaktivliyin, 1898 ildə M. Curie tərəfindən radioaktiv radium və polonium preparatlarının təmiz şəkildə alınması müasir radioterapiyanın əsasını qoyan fundamental tədqiqatlardır. K.Rentgenin kəşfindən 6 ay sonra, artıq 1896-cı ildə bu şüalardan (50 kV enerjili) bəd xassəli şişlərin müalicəsində istifadə olunmağa (Fransa, Amerika, İsveç) başlandı. Vakuüm katod boruları ( J. Plücker and J. W. Hittor, A. Schuster, F. Braun və başqaları) və ionizasiya kamerasının təkmilləşdirilməsindən sonra 1940-cı illərə qədər 50-200 kV enerjili fotonlarla distansion radioterapiya və radon 226 izotopu ilə braxiterapiya bəd xassəli şişlərin aparıcı müalicə metodları kimi şüa müalicəsi tarixinə kilovat erası kimi daxil oldu. Qeyd etmək lazımdır ki, rentgen şüalarının ekspozisiya dozası- quru atmosfer havasını ionlaşdırma dərəcəsi ilk illərdə alınmış şəkillərin kontrastlıq şiddətinə görə təyin edilirdi. 1908-ci ildə P.U.Villard ekspozisiya dozasını ionlaşdırıcı kameraların köməyi ilə ölçməyi və bu məqsədlə kerma (maddədən ayrılan kinetik enerji) vahidini təklif etdi. 1928-ci ildə kerma vahidi rentgen, 1998-ci ildə kulon/kq vahidlərinə dəyişdirilmişdir. İonlaşdırıcı şüa enerjisinin toxumalar tərəfindən udulması isə 1940-cı illərə qədər əsasən dəridə olan şüa reaksiyalarının ağırlıq dərəcəsinə görə təyin edilirdi. 1940-cı ildə L. H. Gray, W.V. Mayneord, R. L. Qarould tərəfindən yeni yeni udulma dozası termini radiologiyaya daxil

edildi- qram\rentgen, 1953-ci ildə bu termin rad, 1975 –ci ildə isə Qrey ilə əvəz olundu.

Bu illərdə bəd xassəli şiş və normal toxumaların radiohəssaslığının öyrənilməsi istiqamətində çox saylı eksperimental və kliniki tədqiqatlar həyata keçirildi. 1906-cı ildə Bergonie J. və Tribondeau L. müxtəlif toxumaların ionlaşdırıcı şüaların təsirinə fərqli cavab reaksiyası verməsini aşkar etdilər. 1934-ci ildə Coutard. H. bəd xassəli şişlərin şüa müalicəsində daha effektiv şüalanma rejimini təklif etdi: gündə bir, həftədə 5 fraksiya, 200 rad dozada. Sonralar, bu fraksiya rejimi radiasiyanın bioloji effektinin  $\alpha/\beta$  modelinin tətbiq edilməsi üçün əsas oldu (7). Qeyd etmək lazımdır ki, bu illərə qədər radioterapiya müxtəlif- bir dərəcəli, çox fraksiyalı, müxtəlif dozalarda həyata keçirilir, şüalanmanın təsiri reaksiyaların, məs., dermatitlərin ağırlıq dərəcəsinə görə təyin edilirdi. 1934-ci ildə Jean Frederic və Irene Joliot-Curie tərəfindən sünü radioaktivliyin kəşfi radioterapiyada Co60 izotopundan (stabil Co59 izotopunun nüvə reaktorlarında neytronlarla şüalanması nəticəsində alınan, yarımparçalanma dövrü 5,27 il, enerjisi 1,17-1,3 MeV qamma şüaları) geniş istifadəyə təkan verdi. İlk dəfə 1949 -cu ildə Kanadada University of Saskatchewan və London, Ontario 2 cihaz quraşdırıldı və ilk xəstəyə 27 oktyabr 1951-ci ildə Co60 şüa müalicəsi aparıldı (Dr. Harold E. Johns). Radioterapiyada yeni era- meqavolt erası başlandı. Bu metoddan istifadə patoloji prosesi ətraf normal toxuma, orqanları ağır şüa zədələnməsindən qorumaqla 55-60 Qr dozada şüalanmağa imkan verdi. 1952-ci ildə Londonda (Medical

<sup>1</sup>1896-cı ildə çap olunmuş bir neçə məqalələrdə («Природа и люди», Sankt-Peterburq, № 28, 1896; Каспий qazeti, Bakı, 1896) K.Rentgenin kəşfindən 11 il qabaq Bakı real məktəbinin direktoru və fizika müəllimi E.S.Kamenskiy və Bakı fotoqraflar cəmiyyətinin sədri A.M.Mişin tərəfindən bu şüaların kəşfi barəsində məlumatlar verilmişdir. Ancaq SSRİ Elmlər Akademiyasının 22 fevral 1949-cu ildəki iclası bu kəşfin prioritet məsələsinin müzakirəsində “X-şüalarının kəşfi məsələsində E.S.Kamenskinin təqdim etdiyi material prioriteti əsaslandırmaq üçün yetərli olmadığını və daha etibarlı məlumatların təqdim olunmasını məsləhət görülmüşdür”.

Research Council- MRC Radiotherapeutic Research Unit at the Hammersmith Hospital) fotonların ilk xətti sürətləndiricisi sınaqdan keçirildi və 7 sentyabr 1953–ci ildə ilk müalicə həyata keçirildi. Sonralar elektron, proton, karbon ionları və digər yüklü hissəciklərin xətti sürətləndiriciləri (əsasən 4-25 MeV), 2D rentgen simulyatorları (1970-ci illər) kliniki praktikaya tətbiq olundu. 1990-ci illərdən sonra şüalandırıcı qurğularda çoxlaxətli kollimatorların, KT, MRT, PET-KT, şiş toxumasına müxtəlif kontrast markerlərin yeridilməsi ilə həyata keçirilən müalicəni hazırlıq, rəqəmsal texnologiyalar ilə həyata keçirilən planlama sistemləri, 3D konformal, İMRT (intensity modulated radiotherapy), VMAT (volumetric modulated arc therapy), İGRT (Image-guided radiation therapy), stereotaktik radiocərrahiyyə (SRS), stereotaktik radioterapiya (digər adı stereotaktik bədən radioterapiyası- SBRT, 2010-cu ildən stereotaktik ablyativ radioterapiya- SABR) tətbiqinə imkan verdi ki, bu da ətraf normal toxumaları maksimum qorumaqla patoloji prosesə yüksək dozada şüa enerjisi çatdırmaq imkanı yaratdı (5, 21, 37).

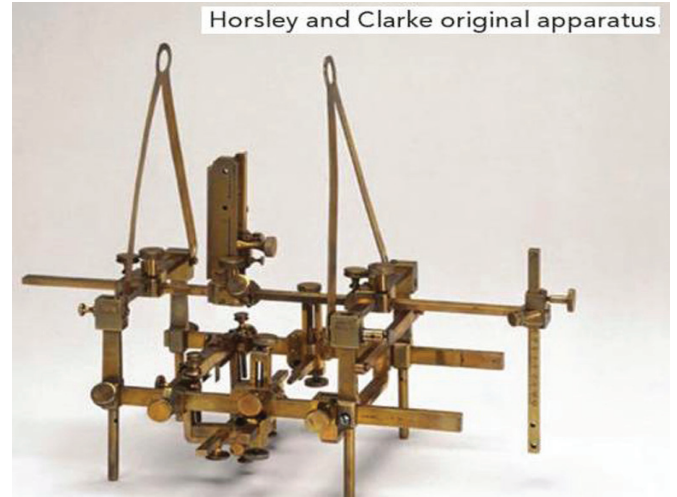
Hal-hazırda dünyanın aparıcı mütəxəssisləri və müfəviq elmi-praktiki cəmiyyətləri (Stereotactic Radiotherapy Working Group of the German Society of Radiation Oncology, American Association of Physics in Medicine- AAPM, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American College of Radiology- ASTRO, ACR, Canadian Association of Radiation Oncology- Stereotactic Body Radiotherapy- CARO-SBRT, National Radiotherapy Implementation Group of the United Kingdom və digərləri) stereotaktik şüa müalicəsinin 3 formasını ayırd edirlər (11, 29, 24).

1. Stereotaktik radiocərrahiyyə (SRS): əsasən ənənəvi cərrahi müdaxiləsinin aparılması müxtəlif səbəblərdən qeyri-mümkün olan, müayinələrdə sərhədləri dəqiq təyin edilən baş beynin xoş və bəd xassəli, diametri  $\leq 3$  sm, 1-3 sayda, birincili və ya oliqometastatik şişlərində, hipofiz vəzinin şişlərində, arteriovenoz malformasiyalarda, üçlü sinirin nevrologiyası, akustik nevrinomalar və s. istifadə edilir.

2. Fraksiyalı stereotaktik radioterapiya (FSRT): beyin daxili bəd, xoş xassəli şişlərin, funksional, damar patologiyalarında SRS əks-göstəriş olan xəstələrdə həyata keçirilir. Əsasən diametri  $\geq 3$  sm bir və ya 1-5 sayda şişlərin müalicəsində istifadə olunur (çəmi 25-40 Qr, 3-5 fraksiyada, 7-14 gündə).

3. Stereotaktik ablyativ radioterapiya (SABR): beyin xarici bəd, xoş xassəli şişlərin, funksional, damar patologiyalarının müasir texnologiyalarından istifadə etməklə 1-5 fraksiyada hədəfə dəqiq, ətraf normal toxumaları maksimum qorumaqla yüksək dozada distansion ionlaşdırıcı şüa enerjisinin çatdırılmasıdır. Onkologiyada daha çox ağ ciyər, qara ciyər, öd kisəsi, prostat, baş-boyun, böyrək, onurğa beyni şişləri, oliqometastazlarda tətbiq edilir. SBRT əsasən 6-7 sm ölçülü lokal və ya bir neçə 3-5 sm şişlərin müalicəsi üçün istifadə edilir.

Stereotaktik və ya stereotaktik cərrahiyyə (stereo yunanca- 3 ölçüdə, məkanda; taktik latınca- toxunmaq, minimal invaziv müdaxilə, məs., biopsiya, dərman preparatlarının çatdırılması və s., orqanizmdəki hədəf nöqtəsinə əvvəlcədən hesablanmış məkannın Kartesian koordinat sxeminə uyğun üçölçülülük) termini ilk dəfə 1908-ci ildə London Universiteti klinikasında neyrocərrah Victor Horsley və mühəndis Robert Clarke tərəfindən təklif edilərək və eksperimental tədqiqatlarda meymunlarda beyinciyin funksiyasını öyrənmək xüsusi çərçivə hazırlanmış və tətbiq edilmişdir (şəkil 1).



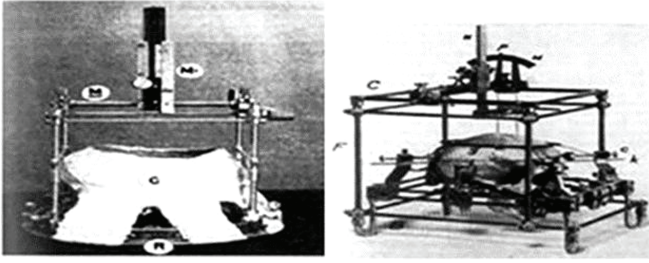
Şəkil 1. V. Horsley, R. Clarke beyin stereotaktika çərçivəsi

1930-cu illərə qədər təkmilləşdirilmiş Horsley-Clarke stereotaktika çərçivəsi heyvanlar üzərində mərkəzi sinir sisteminin funksiyasını araşdırmaq üçün geniş istifadə olunmuşdur. Ancaq istinad nöqtəsi kimi götürülən kəllə sümüyünün formasının, kəllə sümüklərinin anatomik birləşmələrinin müxtəlifliyi və onlarla beyin strukturları arasındakı uyğunluqda dəyişiklər olması bir çox hallarda düzgün olmayan nəticələrə səbəb olurdu. Beynin kontrastlı rentgenoqrafiya metodunun (pnevmoensefalografiya, ventrikuloqrafiya və s.) praktikaya tətbiqi beyin toxumasının qalınlığında istinad nöqtələrini təyin etməyə imkan verdi və bu istiqamətdə əsas proqres əməliyyat otağında istifadə üçün rentgen avadanlıqlarının tətbiqi oldu. X-şüalarından istifadə edərək beyində istinad nöqtələrini müəyyən etmək və sonra hədəfin dəqiq lokalizasiyasını onlara uyğun təyin etmək üçün ilk dəfə 1918-ci ildə Amerika neyrocərrahi Walter Dandy (1886–1946) ventrikuloqrafiya müayinəsini həyata keçirdi (8).

1947-ci ildə Earnest A. Spiegel və Henry T. Wycis insan əməliyyatları üçün Horsley-Clark aparatına bənzər stereotaksiya çərçivəsi hazırladılar və onu “stereoensefalotomiya” adlandırdılar (şəkil 2).

Bu çərçivə hər bir xəstə üçün ayrıca hazırlanmış gips qapağına bərkidilirdi və beyində hədəfə istiqamətləndirilən elektrodları saxlamaq üçün mikro-aparıcı ilə təhciz olunmuşdu. Onlar stereotaktikada navigasiya üçün beyindəki strukturlardan istinad nöqtəsi





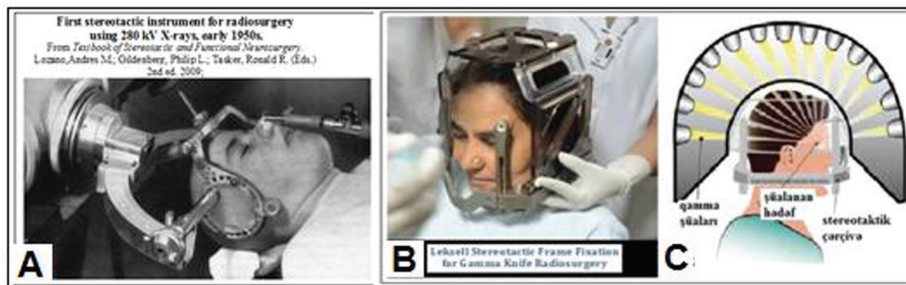
Şəkil 2. Spiegel E.A., Wycis H.T. stereotaktik çərçivəsi

kimi istifadə etmiş ilk tədqiqatçılardılar. Onlar hava və kontrastlı ventrikuloqrafiya həyata keçirməklə naviqasiya üçün Monro forameni, epifiz, habenular komissura kimi strukturlardan istifadə etmişlər (15, 34, 35).

1949-cu ildə İsveçli neyrocərrah Lars Leksel Spiegel E.A. və Wycis H.T hazırladığı stereotaktika çərçivəsində müəyyən dəyişikliklər edərək onu daha universal etmiş, çərçivənin mərkəzi dördbucaq həlqəsi yarım dairə şəklində salınmışdır (şəkil 3). L.Leksell stereotaktik çərçivəsinin tətbiqindən 2 il sonra, 1951-ci ildə müəllif qeyri invaziv radiocərrahiyyə konsepsiyasını yaratmış, üçölçülü məkanda hədəfi dəqiq təyin etmək, kiçik diametrlili, çox saylı, kəşiməyən bucaq altında yüksək dozada şüa enerjisini hədəfə çatdırmaq imkanı yaranmışdır. Bu yanaşma beyinin dərin sahələrində yerləşən patoloji prosesi ətraf normal toxumaları maksimum qorumaqla şüalandırmaq imkanı yaratmışdır (19). O, üçlü sinirin nevrалgiyasında hazırladığı stereotaksiya çərçivəsindən istifadə etməklə 200 kV rentgen şüaları ilə müalicə aparmışdır. Ancaq L.Leksell sonra kV enerjili şüa dəstəsi ilə radioterapiyadan imtina etmiş və 1957-1967-ci illərdə xəstələrə İsveçin Uppsala şəhərindəki Gustaf Werner İnstitutunda 185 MeV protonlarla radioterapiya aparmışdır. Bu dövrdə Lawrence və Jacob Fabrikantın rəhbərliyi altında Berkley qrupu radiasiya laboratoriyasında 340 MeV protonlarla hipofiz vəzi xərcəngində, 1961-ci ildə Raymond Kjellberg Harvard siklotron laboratoriyasında 165 MeV proton dəstəsi ilə arteriovenoz malformasiyaları (AVM) və beyin əsası şişləri təyin edilən xəstələrə müalicə aparılmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, istifadə olunan bütün bu şüalandırıcı qurğular klinika üçün yox, fiziki tədqiqatlar üçün nəzərdə tutulmuşdu.

yadan sonradan imtina etdilər və 1967-ci ildə ionlaşdırıcı şüa mənbəyi kimi yarımqövsdə 179 şüa dəstəsi verən Co60 izotopundan istifadə etməklə ilk "Gamma Knife I" aparatı (Sophiahemmet Hospital, Stokolmda yerləşdirilmişdir), yeni qeyri-invaziv cərrahi müalicə-SRS metodunu yaratdılar. Kompüter tomoqrafiya (KT) metodunun tətbiqinə qədər əsasən bu metod AVM, akustik nevrinomaların müalicəsində istifadə edilirdi və hədəfin ölçüləri əsasən angiografiya, polimoqrafiyanın köməyi ilə aparılırdı. İlk komersiya qurğusu Gamma Knife (U modeli) 1987-ci ildə Pittsburg Universiteti klinikasında quraşdırılmış və invaziv cərrahi müdaxilə qeyri-mümkün olan baş beyin şişləri, AVM radiocərrahiyyə metodu ilə müalicə alarılmış və yaxşı nəticələr alınmışdır. Sonralar, Gamma Knife daha da təkmilləşdirilmiş və B, C və 4C modelləri yaradılmışdır ki, onlar dairəvi şəkildə Co60 izotopundan 201 şüa dəstəsi verən 4 kollimatorlarla (4, 8, 14, 18 mm) təchiz olunmuşlar. Son istifadəyə verilən modelində (Leksell Gamma Knife® ICONTM) konusvari olmaqla 192 şüa dəstəsi Co60 izotopundan aparılır. Aparat radiocərrahi Perfection™ qurğusu, stereotaktik lokalizasiyanı nəzarətdə saxlamaq üçün kV enerjili konus-şüa KT (kV-CBCT), yüksək dəqiqlikli hərəkətin idarə edilməsi (HDMM) sistemi ilə təchiz edilmişdir. Müalicədə çərçivədən yox, termoplastik maskalardan istifadə imkanı yaranmışdır.

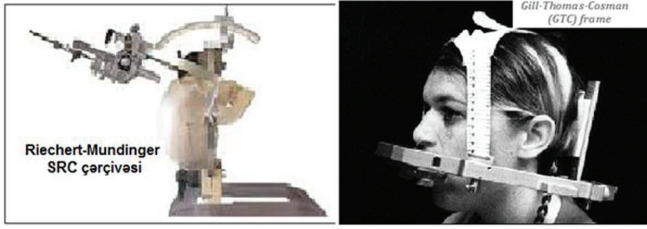
Yuxarıda göstərilən və digər texniki yeniliklər 1980-ci illərdə xətti sürətləndiricilərdə (linac) SRS metodunu həyata keçirmək üçün tədqiqatların başlanmasına imkan vermişdir. Heidelberg, Monreal, Boston və Gainesville-də yerləşən akademik mərkəzlərində xətti sürətləndiricilərdə stereotaktik çərçivələri sadələşdirmək, hədəfə çatdırılan şüa dozasının yüksək dəqiqliyini təmin etmək üçün müəyyən dəyişikliklər aparılmışdır. 1982-ci ildə Betti O.O., Dereçinski Y.E. 10 MeV enerjili sürətləndiricidə fotonlarla Talairach maskasından istifadə edərək kreslodə oturaq vəziyyətdə xəstənin radiocərrahi müalicəsini apardılar (3). Sonralar kommersiya məqsədi ilə Riechert-Mundinger stereotaktik çərçivələri yaradıldı (şəkil 4) və bu çərçivə Siemens xətti sürətləndiricinin korpusuna inteqrasiya edildi (13). Müalicə masasının (couch) qeyri-stabil fiksasiyası



Şəkil 3. L.Leksell stereotaktik çərçivədən istifadə etməklə şüa müalicəsi

Protonlarla müalicə mürəkkəb və yüksək maliyyə vəsaiti tələb etdiyi üçün L.Leksell və B.Larsson bu ide-

nəticəsində yaranan problemin həlli W.Lutz et al., (Harvard Universiteti) və Podgorsak E.B. et al. (Montreal McGill Universiteti) xəstənin başının etibarlı fiksasi-



Şəkil 4. Xətti sürətləndiricilərdə istifadə olunan Riechert-Mundinger və Gill-Thomas-Cosman çərçivələri

yası və ona dəqiq pozisiya verilməsi üçün döşəməyə bərkidilən lazer və işıq sahəsindən asılı olmayan asqı mexanizmi hazırladılar (22, 29). Fridman W.A., Bova F.J. (Gainesville Florida Universiteti) portalın fırlanmasının (gantry rotation) dəqiqliyini yüksəltmək üçün mənbə və kolimatoru döşəmə dayacağına birləşdirən izosentrik qol dizayn etdilər (9). Bu səylər Philips Medical Systems tərəfindən istehsal edilən ilk kommersiya linac radiocərrahiyyə sisteminə - SRS 200 inteqrasiya edildi. Bu sistemə Gainesville döşəmə aparatı, KT əsaslı müalicə planlama sistemi, Brown-Roberts-Wells (BRW) stereotaktik çərçivə, 2 mm-lik artımla diametri 10-32 mm arasında olan dairəvi kollimatorlar və digər komponentlər daxildir.

SABR xətti sürətləndiricilərdə 1991-ci ildə Böyük Britaniyada (Royal Marsden Hospital, London) qeyri-invaziv Gill-Thomas-Cosman (GTC) çərçivəsinin tətbiqi ilə həyata keçirildi (10). Bu çərçivənin köməyi ilə xəstənin yataq masasında vəziyyətini  $\approx 1$  mm diapozonda dəyişmək imkanı yarandı (3D yerdəyişmə) və bu çərçivə Radionics, Inc. manufactured tərəfindən kommersiya məqsədi ilə gələcəkdə istifadə olundu, onun əsasında digər yerdəyişmə xüsusiyyətinə malik çərçivələr hazırlanmağa başlandı.

1990-cı illərin ortalarına qədər radiocərrahiyyə dairəvi kollimatorlardan istifadə edilərək aparılırdı. Bəd xassəli şişlərin görüntüsü müxtəlif bucaq altında heç də dairəvi olmadığı üçün bu kollimatorlarla həyata keçirilən SRS zamanı şüa dozasının hədəfdə homogenliyini almaq və ətraf toxumaları maksimum qorumaq mümkün olmurdu. Bu məqsədlə dairəvi kollimatorlara "qanadlar" (vanes) əlavə edildi (18). Heidelbergdəki Alman Xərçəng Araşdırma Mərkəzi (DKFZ) tərəfindən mikro çoxlçəkli kollimator (MLC; 25, 32, 33), BrainLAB GmbH (Heimstetten, Almaniya) və Varian tərəfindən birgə hazırlanmış m3, 52 yarpaqlı mikro-MLC sistemi və Wellhofer-Dosimetrie (Şvartsenbruk, Almaniya) ilə birlikdə iki fokuslu MLC-nin tətbiqi (12), termoplastik maskaların (36) hazırlanması və s. tətbiqi şişin geometrik sərhədlərinə uyğun süalanma sahələri yaratmağa imkan verdi (29).

Müxtəlif firmaların səyi nəticəsində SRS və SABR aparılması üçün robot quraşdırılmış Cyberknife, sabit 10 sm diametrlə təq 6 MeV enerjili foton, 600 SR, Varian Medical Systems, Inc. və mikro-MLC inteqrasiya edilmiş Novalis (BrainLAB) və s. aparatlarının istehsalına

başlandı. Ekstrakranial FSRT və SABR üçün immobilizasiya və hədəfə şüa dəstəsinin dəqiq çatdırılması üçün Elekta firması Elekta stereotaktik bədən çərçivəsi, Hamilton və Lulu (17) onurğa sütununu əhatə edən və ona yaxın olan hədəflərin radiocərrahiyyəsi çərçivəsi, Alman Xərçəng Mərkəzi (DKFZ, Heidelberg ş.) ekstrakranial tətbiqlərdə immobilizasiya üçün stereotaktik bədən çərçivəsi hazırladı. TrueBeam STx və Edge (Varian Medical Systems) və Axesse, Versa HD (Elekta AB) kimi müasir xətti sürətləndiricilərə kV və MeV ortoqonal görüntüləmə (CBCT) sistemi, həcmli, modullaşdırılmış qövs terapiyası texnologiyasının daxil edilməsi onların SRS və SABR üçün imkanlarını yüksəltdi (cədvəl 1).

SRS və SABR yüksək keyfiyyətli aparılması üçün xəstələrin immobilizasiyası, onların anatomik xüsusiyyətləri, hədəfin lokalizasiyası və geometriyası nəzərə alınmaqla (məs., termoplastik maskalar, vakuüm yastıqları) simulyasiya edilir. KT simulyasiyasında xəstənin vəziyyəti müalicə prosedurlarına uyğun vəziyyətdə həyata keçirilir. Göstərişə uyğun pasiyentlərə rentgen kontrast maddə verilir və ya patoloji prosese birbaşa contrast marker implantasiya edilir. Kiçik ölçülü hədəflərdə kəsiklər  $\leq 1-2,5$  mm qalınlıqda aparılır. Bir çox hallarda hədəfin lokalizasiyasından asılı olaraq ətraf toxumaları maksimum qorumaq üçün multimodal simulyasiya- NMT və PET-KT şəkillərindən istifadə etmək vacibdir (16, 27, 38).

Müalicəni simulyasiyada hədəfin (məs., ağ ciyər və ya qara ciyərdəki) hərəkətinin qiymətləndirilməsi və idarə edilməsi vacib şərtdir. Bu prosedurlara dördölçülü KT (4D KT) və ya tənəffüs nəzarəti strategiyaları daxildir. 4D KT zamanı tənəffüs fazalarının həcmli təsvirləri əldə edilir və hərəkət amplitudu qiymətləndirilir, nəticədə, hədəf həcmnin dəqiq konturunu təmin etmək və ətraf strukturları minimum şüalandırmaq imkanı yaranır. Onun dəqiqliyi xəstənin tənəffüs ritmini saxlamasından asılıdır. Tənəffüs fazalarında zaman fərqləri təyin edildikdən sonra müxtəlif fazalara uyğun konturlama həyata keçirilir. Nəfəs almağa nəzarət üçün bir neçə strategiya Breath hold (Deep inspiration breath hold- DIBH), optical surface imaging systems (surface-guided radiation therapy-SGRT) - məs., i.e Catalyst™, C-RAD, Uppsala, İsveç; RPM, Varian Medical Systems, Palo Alto CA və s.) mövcuddur və bu strategiya həm simulyasiya, həm də şüa müalicəsi seansı zamanı eyni olmalıdır (20).

Şüa müalicəsi proserunda hədəfin hərəkətinin izlənməsi və şüa dəstəsinin ona dəqiq çatdırılması üçün əsas 3 metoddan istifadə edilir.

1. Fluroskopik vizualizasiya ətraf fondan kəskin fərqlənən hədəfi izləməklə;
2. Hədəfə implantasiya olunmuş contrastlı nişanları görməklə;
3. Xaricdən döş qəfəsinin tənəffüs aktında hərəkətini izləmə qurğuları- EDGE, Calypso, ExacT-rac® və sair sistemlər;

Cədvəl №1. SRS və SABR üçün geniş istifadə olunan aparatların texniki parametrləri (14)

Aparatlar	İntrakranial	Ekstra-kranial	Hərəkəti idarəetmə	Qövs terapiyası	Çox fraksiya	Adaptiv (uyğunlaşan)	Cone-Beam CT (CBCT) <sup>a</sup>
Cyberknife S7 (Accuray)	+	+	+	-	+	-	-
GammaKnife (Elekta)	+	-	-	-	+	-	+
Elekta Infinity	+	+	+	+	+	-	+
Novalis (Brainlab)	+	+	+	+	+	-	+
Protons	+	+	-	+	+	-	-
TrueBeam/Trilogy (Varian Medical Systems, Inc.)	+	+	+	+	+	-	+
Tomotherapy (Accuray)	+	+	-	+	+	+	+

**Qeyd:** a- Cone-Beam CT- kV enerjili rentgen şüa dəstəsinin konusvari yayılması ilə alınan həcmli KT şəkilləri (və ya rəqəmsal həcmli tomoqrafiya, digər adı CBCT);

Stereotaktik şüa müalicəsinin aparılmasının fundamental konsepsiyası aşağıdakılardır:

-xüsusi hazırlıq keçmiş yüksək ixtisaslı şüa terapevti (terapevt radiasion-onkoloq), neyrocərrah, digər müvafiq ixtisaslı həkimlər, radiasion fizik və texniklərin birgə fəaliyyəti;

-müasir vizualizasiya metodlarından kompleks istifadə etməklə (angioqrafiya, KT, MRT, PET\KT, PET/MRT) hədəfin dəqiq koordinatları, lokalizasiyası və sərhədlərinin dəqiq təyini;

-xəstənin simulyasiya və şüa müalicəsi prosedurlarında analogi masalardan istifadə etməklə düzgün, komfortlu immobilizasiyası (tənəffüs aktı istisna olmaqla) və müalicə prosedurunda onların hərəkətsizliyinin müvafiq avadanlıqlarla təmin edilməsi;

-müasir radioterapiya qurğuları- Co60 və ya yüksək enerjili foton və ya yüklü hüssəciklər əsaslı mikro-MLC-lər, rentgen borusu, 4-6D müalicə masası inteqrasiya olmuş xətti sürətləndiricilər; müasir rəqəmsal idarəetmə, o cümlədən şüa müalicəsi planlaşdırma sistemləri;

-SBRT zamanı orqanların hərəkətinin nəzərə alan vizualizasiyaya əsaslanan şüa müalicəsi (4D-İGRT) metodundan istifadə;

-KT simulyasiyasında, müalicə planlamasında tənəffüs aktında şişin yerinin dəyişməsinə nəzərə alaraq şüa dəstəsinin düzgün istiqamətləndirilməsini təmin edən cihazlar və rəqəmsal proqramlardan istifadə. Nəticədə patoloji prosesi yüksək dozada şüalandırmaq, risk orqanlarını maksimum qorumaq imkanı yaranır. Eyni zamanda, müalicə prosedurlarında real vaxt rejimində rentgen müayinəsinin aparılması (CBCT) xəstənin, patoloji prosenin yerini dəyişməsinə və müalicəni korreksiya etməyə imkan verir. Tənəffüs aktı ilə müalicənin sinxronizasiyası nazik şüa dəstəsini hədəfə fasilələrlə, tənəffüs aktının daha optimal, ətraf toxumaların patoloji prosedən maksimum uzaqlaşması zamanı aparmağa,

nəticədə onların az şüalanmasına şərait yaradır (1, 2, 17, 30 31).

SRS, FSRT və ya SABR aparılmasına göstəriş bir çox faktorları nəzərə almaqla təyin edilir. Bura daxildir:

- Konkret bədən xassəli prosedə göstərilən müalicə metodlarından alınmış nəticələrə əsaslanan istifadə təcrübəsi;

- Vizualizasiya metodlarının nəticələrində şişin ölçü və sərhədlərinin dəqiq təyini, ətraf toxumalara invaziya dərəcəsinin qiymətləndirilməsi;

Hədəfin lokalizasiyası və ətraf normal strukturların şüalanma nəticəsində gözlənilən fəsadlarının proqnozlaşdırılması; məs., baş və onurğa beyni şişlərində şişin lokalizasiyası, ölçüləri, morfoloji strukturu, ətraf normal toxumalar- risk orqanlarının anatomik, fizioloji xüsusiyyətləri, proqnozlaşdırılan fəsaddan asılı olaraq SRS və SABR aşağıdakı dozalarda tətbiq edilir: 12-30 Qr x 1, 20-24 Qr x 2, 25-28 Qr x 3, 30-35 Qr x 5 fraksiyada təyin edilir.

- Radioterapevtik texnikanın seçimi, şüa müalicəsi metodu (məs., SRC, SART İMRT, İGRT və ya VMAT ilə, kV CBCT, təhlükəsizlik tədbirləri və s.).

Qeyd etmək lazımdır ki, SRS, FSRT və SABR xərcəngin çoxsaylı metastazlarında, disseminasiya olmuş formalarında, şişin sərhədləri dəqiq təyin edilmədikdə aparılmır.

Klassik radiobiologiya elminin fundamental tədqiqatlarından məlumdur ki, ionlaşdırıcı şüaların təsiri altında normal və şiş hüceyrələrində iki bir-birinə əks proseslər- zədələnmə və bu zədələnmələrin bərpası gedir. Şüalanmadan hüceyrələr 3 formada zədələnilirlər:

1. Letal zədələnmə- radiasiya təsirindən hüceyrələr birbaşa məhv olurlar.

2. Subletal zədələnmə- şüa təsirinə məruz qalmış hüceyrələr zədələnmələri bərpa edir və bölünməkdə davam edirlər.

3. Potensial letal zədələnmə- şüalanma hüceyrənin

ölümünə səbəb olur, ancaq müəyyən şəraitdə bəzi hüceyrələr bu zədələnmələri bərpa edir və bölünməkdə davam edirlər, yaşayırlar. Bərpa prosesi ən çox hipoksik şəraitdə olan, metabolizm prosesləri zəifləmiş, mitozun radiorezistent S fazasında və bölünmədə iştirak etməyən (G0) hüceyrələrin şüalanması zamanı baş verir.

Şüalanmanın təsirindən hüceyrələrin məhvi aşağıdakı formalarda baş verir (6, 23):

- Interfaza ölümü- şüalanmanın ilk saatlarından sonra (2-6 saat) hüceyrələr mitozu daxil olana qədər baş verir və bu proses hüceyrə daxil bütün orqanellərin degenerasiyası ilə xarakterizə olunur. Bu ölüm, əsasən, radiohəssas hüceyrələr üçün xarakterikdir.

- Mitotik ölüm- şüalanmadan sonra hüceyrələr bir neçə bölünmə siklini keçdikdən sonra baş verir, belə ki, əcdad hüceyrənin törəmələri bir neçə bölünmədən sonra mitoz prosesini davam etdirmək qabiliyyətini itirirlər. Bu zaman müəyyən hüceyrələr sağ qalır və klinikada bu, özünü şişin radioterapiyadan sonra gec repressiyası və residivi kimi büruzə verir.

- Apoptotik ölüm (programlanmış hüceyrə ölümü)- hüceyrənin "suisidi" onda baş verən aktiv metabolik proseslərdən asılıdır və əsasən, normal toxuma homeostazının nə qədər zədələnməsindən asılıdır.

- Nekrotik ölüm- hüceyrə daxilinə kənardan patogen amillərin daxil olması və ya onun vaskulyarizasiyasının kəskin pozulması nəticəsində baş verir.

Şüalanmanın hüceyrəyə təsirini xarakterizə edən əsas 4 bioloji proses- reoksigenasiya, repopulyasiya, reparasiya və hüceyrələrin bölünmə siklinə görə paylanması ayrıldıqca edilir (4R faktoru).

Reoksigenasiya: şüalanmadan (sonra bir neçə günə) məhv olmuş hüceyrələr artıq oksigen tələb etmədikləri üçün oksigenin miqdarı əlavə damarlar yaranmadan sağ qalan hüceyrələr üçün artır və nəticədə şiş hüceyrələrinin, o cümlədən, hipoksik hüceyrələrin oksigenlə təmin edilməsi yüksəlir. Eyni zamanda, şişin kiçilməsi nəticəsində kapilyarlara olan kənar təzyiq azalır və qanın şişin mərkəzindən periferiyaya axını yaxşılaşır. Şüa təsirindən sağ qalmış hüceyrələrin hipoksik zonalardan yaxşı oksigenlə təmin olunmuş sahələrə miqrasiyası da reoksigenasiya prosesini sürətləndirir. Yüksək dozada şüalanmadan sonra şişlərdə kütləvi damar destruksiyası baş verdiyi üçün SABR və SRS sonra hipoksik hüceyrələrin reoksigenləşməsi ehtimalı olduqca aşağıdır. Əksinə, yüksək dozalı hipofraktsiyalaşdırılmış şüalanmadan sonra damarların destruksiyası hüceyrələrin ikincili ölüm prosesini daha da yüksəltdir.

Repopulyasiya- ionlaşdırıcı şüalanmadan sonra sağ qalan və nəslə davam etdirmək qabiliyyətini saxlayan klonogen hüceyrələrin artması nəticəsində toxumaların, o cümlədən şişin yenidən inkişaf etməsinə (repopulyasiyasına) səbəb olan bioloji prosesdir. Ənənəvi rejimdə aparılan radioterapiyadan 2-3 həftə sonra şiş hüceyrələrinin repopulyasiyası baş verir. Stereotaktik radioterapiya qısa vaxtda davam etdiyi üçün şiş

hüceyrələrinin repopulyasiyası faktorunun göstərilən müalicədə rolunun yüksək olmadığı qeyd edilir.

Reparasiya- qeyri letal şüa zədələnmələrinin bərpası şüalanmadan təxminən 30 dəqiqə sonra baş verir. Buna görə də, SABR/SRS sonra zədələnmələrin bərpası baş verə bilər. Ancaq, yüksək dozalı şüalanmadan sonra damarların destruksiyası səbəbindən şiş daxili mühitin kəskin dəyişməsi radiasiya zədələrinin bərpasını xeyli zəiflədir. Ancaq normal toxumaların öz "sahibi" ilə möhkəm neyro-humoral əlaqəsi onların "avtonom" şiş hüceyrələrinə nisbətən subletal və potensial letal zədələnmələri daha tez və tam bərpa etməsinə imkan verir. Məhz bu səbəbdən hər bir konkret halda şiş və normal hüceyrə cütliyünün reparasiyasında fərq aşkar edilir və bu fərq toxumanın növündən, populyasiya strukturundan və digər faktorlardan asılıdır. Normal toxumalar bir çox hallarda şüalanmadan 6 saat sonrakı müddətdə bərpa olunurlar və əvvəlki radiohəssaslıq səviyyəsi-nə çatırlar.

Hüceyrələrin bölünmə siklinə görə paylanması (redistribution) - hüceyrələr bölünmə siklinin müxtəlif fazalarında şüa təsirinə müxtəlif həssaslıqla cavab verirlər. Bu səbəbdən, şüalanma zamanı hüceyrələrin bölünmə siklinin fazalarda paylanması, onların bölünmə və müəyyən fazada toplanmasına təsir edə bilən şüa dozası və şüa fraksiyaları arasındakı zaman faktorlarının da rolu vacibdir. Məlumdur ki, ionlaşdırıcı şüaların təsirindən birinci növbədə həssas hüceyrələr məhv olur və sağ qalan populyasiya artıq öz radiorezistentliyi ilə fərqlənir. Şüalanma hüceyrələrin bölünməsinə ən həssas G2 fazasında mitozu daxil olmaqdan saxlayır və nəticədə hüceyrələrin sonrakı bölünmə prosesində müəyyən sinxronluq yaranır. Əgər ikinci şüa fraksiyası sinxron bölünən hüceyrələrin radiasiyaya həssas (və ya rezistent) fazasına düşürsə, bu zaman alınan effekt daha yüksək (və ya daha aşağı) olacaqdır. Birdəfəlik yüksək dozada (>15 Qr) şüalanmadan sonra hüceyrələr radiasiyaya məruz qaldıqları hüceyrə bölünmə fazasında qalırlar və onların faza arası ölümü baş verir (4, 6).

-Xətti kvadrat modeli (LQ) ənənəvi şüa müalicəsində bioloji izoeffekt dozalarının hesablanması üçün tətbiq olunur. Çox fraksiyalı radiasiyanın hüceyrələrə bioloji təsiri  $\alpha/\beta$  nisbəti ilə xarakterizə olunur. Erkən reaksiya verən normal toxuma/şişdə  $\alpha/\beta$  gec cavab verən normal toxuma/şişdən (təxminən 3 Qr) daha böyükdür. LQ modelinin tətbiqinin ilkin şərti 1-6 Qr aşağı fraksiya şüalanmadan sonra şiş hüceyrələrinin oksigenləşməsidir. Fraksiya dozası >8-10 Qr olduqda, LQ modeli şüalanmanın yaratdığı təsirləri proqnozlaşdırmaq üçün uyğun olmur ki, bu da bir çox tədqiqatlarda öz təsdiqini tapmışdır. 2008-ci ildə Park H.E. et al. LQ modelini çox hədəfli modellə birləşdirən və həm aşağı, həm də yüksək dozalı radiasiya ilə təsirləri birləşdirən Universal Survival Curve modelini (USC modeli), 2010-cu ildə Wang et al. bütün doza diapazonunu əhatə edən ümumi LQ modelini (gLQ modeli) təqdim etmişlər. Ancaq hər fraksiyaya

düşən yüksək dozalı radiasiyanın bioloji təsiri ilə faktiki klinik effekt arasındakı əlaqəni bu modellər tam izah edə bilməmişdir və bunun əsas səbəbi qan damarlarında baş verən postradiasion dəyişiklər və digər faktorların nəzərə alınmamasıdır (26, 28). Damar endotelinin zədələnməsi. Homeostatik amil olaraq, damar endoteli apoptozu, şişin böyüməsini tənzimləyir. Doza >10 Qr olduqda birbaşa damarların destruksiyası müəyyən edilir ki, bu da hipoksiyaya, şiş mikromühitinin asidozuna və şiş hüceyrələrinin dolayı ölümünə səbəb olur. SRS/SABR hüceyrələrin apoptozunu yüksəldir, şiş toxuması damarlarında trombozun əmələ gəlməsini gücləndirir ki, bunlar da öz növbəsində toxumada qan dövranını bloklayır, işemiyaya və şişin nekrozuna səbəb olurlar. Nəticədə, radioterapiyanın şiş əleyhinə təsiri güclənir.

Beləliklə, tək fraksiya yüksək dozalı radiasiya təsirindən sonra hüceyrələrin damarlarla əlaqəli ölüm mexanizmini belə qiymətləndirmək olar (28):

- 10% hipoksiyalı hüceyrələr məhv olur,
- doza < 5 Qr üçün tam oksigenlənmiş hüceyrələr ölür,
- doza > 5 Qr üçün hipoksik hüceyrə ölümü üstünlük təşkil edir,
- doza > 10 Qr üçün damar zədələnməsi hüceyrə ölümünün əsas səbəbidir (radiohəssas damar endotel hüceyrələrinin zədələnməsi).

-İmmunitetin aktivləşməsi. Radioterapiyada şişin lokal effektindən başqa həm də şüalanma sahəsindən uzaq sahələrdə (metastazlar) şiş əleyhinə təsiri müşahidə edilir ki, bu "abskopal effekt" adlanır. Şüalanma birbaşa və ya dolayısı ilə iltihabı sitokinləri, məs., IL-1 və TNF, immun hüceyrələrini aktivləşdirir, nəticədə çoxsaylı CD8(+) T-hüceyrə və supressor hüceyrələrin azalması nəticəsində şiş hüceyrələrinin ablasiyası baş verir, immun hüceyrələrinin mikromühitə cəlb edilməsi artır və orqanizmin immun cavab reaksiyaları güclənir.

Beləliklə, hal hazırda stereotaktik şüa müalicəsinin təsir mexanizmi və nəticələrin proqnozlaşdırılması üçün universal qəbul edilmiş radiobioloji model yoxdur (6, 39). Ənənəvi xətti kvadratik model bu müalicə metodunda tam işləmir. Təsdiq edilmişdir ki, şiş hüceyrələrin >8-10 Qr dozada bir dəfəlik şüalanmasından sonra letal zədələnmələr güclənir, damar endoteli zədələnir, hipoksik mikrotrafin həcmi azalır və immun cavab, apoptoz güclənir.

**Açar sözlər:** Stereotaktik radiocərrahiyyə, stereotaktik radioterapiya, stereotaktik ablyativ radioterapiya

## ƏDƏBİYYAT:

1. American College of Radiology. ACR-ASTRO practice parameter for the performance of stereotactic body radiation therapy. 2014
2. Benedict S., Yenice K., Followill D., et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. // *Med Phys.* 2010, v.37, p.4078 – 4101.
3. Betti O., Derechinsky Y. Hyposelective encephalic irradiation with linear accelerator. // *Acta Neurochir.* 1984, v.33, p.385-

- 390.
4. Qiu B., Aili A., Xue L. et al. Advances in Radiobiology of Stereotactic Ablative Radiotherapy // *Front. Oncol.* 2020, v.7, p.8-10.
5. Bucci M., Bevan A., Roach M., III. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. // *CA Cancer J Clin.* 2005, v.55, p.117-34.
6. Song C. Radiobiological basis of SBRT and SRS Int // *J Clin Oncol.* 2014, v.19, p.570-8.
7. Coutard H. Principles of X ray therapy of malignant disease. / *Ancet.* 1934, v.1-8, 224 p.
8. Dandy W. Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. // *Ann Surg.* 1918, v.5 68p.
9. Friedman W, Bova F. The University of Florida radiosurgery system. // *Surg Neurol.* 1989, v.32, p.334-342.
10. Gill S., Thomas D., Warrington A. et al. Relocatable frame for stereotactic external beam radiotherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991, v.20, p.599-603.
11. Guckenberger M., Baus W., Blanck O. et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic Radiotherapy and Radiosurgery // *Strahlenther Onkol.* 2020, v.196, p.417-420
12. Hamilton A, Lulu B. A prototype device for linear accelerator-based extracranial radiosurgery. // *Acta Neurochir Suppl.* 1995, v.63, p.40-43.
13. Hartmann G., Schlegel W., Sturm V., et al. Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1985, v.11, p.1185-1192.
14. Heron E., Saiful H. Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)., 2018.
15. Horsley V., Clarke R. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. // *Brain.* 1908, v.31, v.45-124.
16. Prescribing, recording and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. / *The International Commission on Radiation Units and Measurements.* 2021, ICRU Report 91.
17. Kirkbride P, Cooper T. Stereotactic body radiotherapy. Guidelines for commissioners, providers and clinicians: a national report. // *Clin Oncol.* 2011, v.23, p.163 – 164.
18. Leavitt D, Gibbs F., Heilbrun M, et al. Dynamic field shaping to optimize stereotactic radiosurgery. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991, v.21, p.1247-1255.
19. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. // *Acta Chir Scand.* 1951, v.102, p.316 – 319.
20. Lo S., Foote M., Siva S., et al. Technical know-how in stereotactic ablative radiotherapy (SABR). // *J Med Radiat Sci.* 2016, v.63, p.20-22.
21. Lozano A., Gildenberg P., Tasker R. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. // *Springer Science & Business Media,* 2009.
22. Lutz W., Winston K., Maleki N. A system for stereotactic radiosurgery with a linear accelerator. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988, v.14, p.373-381.
23. Martin J., Carlson D., Brenner D. The Tumor Radiobiology of SRS and SBRT: Are More than the 5 R's Involved? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014, v.88, p.254-262
24. Guckenberger M., Baus W., Blanck O. et al. Definition and quality requirements for stereotactic radiotherapy: consensus statement from the DEGRO/DGMP Working Group Stereotactic // *Radiotherapy and Radiosurgery Strahlenther Onkol.* 2020, v.196, p.417-420.
25. Meeks S., Bova F., Buatti J., et al. Clinical dosimetry considerations for a doubled-focused miniature multileaf collimator. In: *Kondziolka D, ed. // Radiosurgery 1999.* Basel, Switzerland: Karger; 2000, p.83-90.
26. Mangoni M., Borghesi S., Aristei C. et al. Radiobiology of ste-

- reotactic radiotherapy Reports // Practical Oncology and Radiotherapy 2022, v.27, p.57–62.
27. Navarro A., Cacicedo J., Leaman O. et al. Comparative analysis of thermoplastic masks versus vacuum cushions in stereotactic body radiotherapy. //Radiat Oncol. 2015, v.10, p.176.
  28. Park H., Griffin R., Hui S. et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). //Radiat Res. 2012, v. 177, p.311–327.
  29. Podgorsak E., Olivier A., Pla M., et al. Physical aspects of dynamic stereotactic radiosurgery. //Appl Neurophysiol. 1987, v.50, p.263-268.
  30. Rahman M., Murad G., Bova F. et al. Department of Neurosurgery, University of Florida, Gainesville, Florida - Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: accelerating electrons in neurosurgery / Neurosurg Focus, 2009, v.27, p.13.
  31. Sahgal A., Roberge D., Schellenberg D. et al. The Canadian Association of Radiation Oncology scope of practice guidelines for lung, liver and spine stereotactic body radiotherapy. //Clin Oncol. 2012, v.24, p.629-639.
  32. Schlegel W., Pastyr O., Bortfeld T. et al. Computer systems and mechanical tools for stereotactically guided conformation therapy with linear accelerators. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1992, v.24, p.781-787.
  33. Shiu A., Kooy H., Ewton J, et al. Comparison of miniature multileaf collimation (MMLC) with circular collimation for stereotactic treatment. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997, v.37, p.679-688.
  34. Spiegel E., Wycis H. Stereoencephalotomy: Methods and stereotaxic atlas of the human brain Grune & Stratton, 1952.
  35. Spiegel E., Wycis H., Marks M. et al. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. //Science., 1947, v.106, p.349-350.
  36. Kim T., Min-Seok Cho., Dong-Seok Shin et al. Development of a Real-Time Thermoplastic Mask Compression Force Monitoring System Using Capacitive Force Sensor. //Front Robot.AL. 2022, p.1-12.
  37. Thariat J, Hannoun-Levi J., Myint A., Vuong T., Gerard J. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. // Nat Rev Clin Oncol, 2013, v.10, p.52–60.
  38. Wilke L., Andratschke N., Blanck O. et al. On prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery.// Strahlenther Onkol. ICRU report 91, 2019, v.195, p. 193–198.
  39. Shibamoto Y., Miyakawa A., Otsuka S., Iwata H. Radiobiology of hypofractionated stereotactic radiotherapy: what are the optimal fractionation schedules? //Journal of Radiation Research, 2016, v. 57, p.76–82.

# ИММУНОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ: ЭВОЛЮЦИЯ ИДЕЙ, ПРИНЦИПОВ, ПОДХОДОВ И СРЕДСТВ

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

## IMMUNOTHERAPY IN CLINICAL ONCOLOGY: EVOLUTION OF IDEAS, PRINCIPLES, APPROACHES AND MEANS

*M. Mamedov, R. Zeinalov, S. Qiyasbeili.*

In the review the basic events in the development of the knowledge on anticancer immunity and cancer immunotherapy are reviewed in timeline covers the period from end of XIX century till the present. Application of bacterial and viral infections for therapy of cancer demonstrated low effectivity. But development of immunotropic drugs, cytokine therapy, adoptive therapy, clinical applications of monoclonal antibodies and inhibitors of immune check-points provides encouraging results.

**Keywords:** cancer immunotherapy, cytokines, antibody

Сегодня мы стали свидетелями того, как резко (всего лишь за одно десятилетие), расширилась область применения термина “иммунотерапия” в онкологии - онкологи стали использовать его для обозначения одного из методов лекарственного лечения онкологических заболеваний (ОЗ). Более того, целый ряд авторитетных ученых полагает, что этот метод ныне может считаться одним из наиболее перспективных методов лечения в онкологии, вообще.

Между тем, всего 25 лет назад группе методов, объединяемых под рубрикой “иммунотерапия” в онкологии отводилось весьма скромное место, поскольку их использование и, только в комбинации с другими методами лечения позволяло лишь при отдельных ОЗ улучшить результаты лечения. Более того, в учебнике по иммунологии, изданном в 2000 г одним из ведущих иммунологов отмечалось, что “Понятие иммунотерапии опухолей в большинстве случаев проблематично (если опухоль - не объект для иммунного распознавания) публикации на эту тему в последние годы практически прекратились в связи со статистически незначимыми результатами” [1].

Однако, если вернуться к началу XX в и к изданной тогда литературе по онкологии, можно прийти к выводу о том, что в тот период с методами лечения, которые позже стали именоваться “иммунотерапией” (ИТ) связывали немалые надежды на возможность значительного улучшения результатов лечения онкологических больных [2].

Приняв во внимание неоднозначность оценок значения и перспектив иммунотерапии в онкологии в разное время и тот факт, что она в своем развитии за несколько десятилетий прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обо-

снованных подходов, основанных на применении современных наукоемких технологий лечения больных, мы поставили перед собой задачу проследить лишь важнейшие этапы и главные пути эволюции этого направления терапии в ОЗ за минувший период, продолжительностью чуть более ста лет.

**НАЧАЛО.** Первым заметным событием, ознаменовавшим применение иммунотерапии в онкологии, была статья американского хирурга Уильяма Коли, изданная в журнале “Анналы хирургии” в 1891 г, в которой он описал случаи регресса саркомы после введения несколько инкурабельным больным возбудителя рожистого воспаления [3]. Однако, упомянув данную статью, нельзя обойти четыре момента.

Во-первых, в то время термин иммунотерапия не существовал; первый производный от категории “иммунитет” термин “иммунохимия” С.Аррениус впервые использовал только в 1904 г [4]. Более того, сам исходный термин “иммунология” получил официальное признание лишь в конце первого десятилетия XX в. Отметим и то, что термин “иммунотерапия” прочно закрепился в медицине лишь во второй половине XX в и лишь после появления высокоактивных иммунотропных лекарственных препаратов - иммуномодуляторов и иммунодепрессантов [5]. И тем не менее, мы с самого начала будем использовать словосочетание “иммунотерапия злокачественных опухолей” (ЗО).

Во-вторых, процедуру, в основе которой лежало применение сыворотки (т.е. одного из компонентов системы, ныне именуемой “иммунной системой”) в терапевтических целях уже в конце XIX в называли “серотерапией”. Но серотерапия применялась лишь для лечения инфекционных заболеваний, а ее основы были заложены в 1888 г Эмилем фон Берингом (в 1901 г за успехи в лечении дифтерии он был удо-

стоен первой в истории Нобелевской премии по медицине) [6].

В-третьих, если считать, что появление сообщения У.Коли ознаменовало начало применения одного из самостоятельных методов лечения ОЗ (имеется ввиду ИТ), то придется признать, что этот метод появился раньше, чем лучевая терапия (ЛТ) и, тем более, химиотерапия (ХТ) и гормонотерапия ОЗ - хронологически первым до него оказался лишь хирургический метод лечения ОЗ [7, 8].

В-четвертых, нельзя не отметить и сведения о том, что на возможность использовать в лечении ОЗ возбудителей инфекционных заболеваний указывали и другие врачи, причем, задолго до У.Коли. Так, еще в 1868 г доктор В.Буш, а в 1884 г доктор Д.Булл сообщали о регрессе опухолей на фоне развития рожистого воспаления [3].

Надо отметить, что У.Коли (1862-1936) продолжил свои наблюдения, используя для лечения больных ОЗ смеси культур стрептококка и чудесной палочки (*Bacterium prodigiosum* сегодня это *Serratia marcescens*). Суспензии этих бактерий он капельно вводил пациентам до развития у них гипертермической реакции (с 1903 г эту смесь он называл “токсином Коли”): метод использовался для лечения более тысячи пациентов. Так, в 1914 г он опубликовывал данные о том, что у 80 из 710 получивших его лечение больных было отмечено исчезновение ОЗ [2].

Деятельность У.Коли подвергались критике с методологической точки зрения и после появления метода ЛТ его разработки были вытеснены из практики. Однако, его идеи получили новое осмысление уже в наше время. Заметим, что в 1934 г Американская медицинская ассоциация признала, что применение токсинов Коли все же способствовала предотвращению рецидивов и метастазов. В 1999 г ретроспективно был проведен анализ базы данных Surveillance epidemiology end results (США) показателей 10-летней выживаемости у больных, получивших токсин Коли и лечившихся современными методами стимуляции иммунитета - оказалось, что токсины Коли по эффективности не уступали современному методу. Уже в 2016 г в Intern. J. Microbiology появилась обзорная статья немецких исследователей S.Felgner и соавторов “Бактерии в терапии рака: ренессанс старой концепции”. Более того, сегодня есть клиники, где “токсины Коли” до сих пор применяются в онкологии. И, оценивая эти наблюдения с современных позиций, можно говорить о том, что они положили начало одному из направлений ИТ - “неспецифической” ИТ.

Более того, применение инфекций в качестве средства для ИТ, как область для изучения, все еще себя не исчерпало. До сих пор опубликован ряд сообщений, из которых следует, что данный под-

ход можно рассматривать даже как адьювантную терапию ОЗ.

Отметим, что изучение противоопухолевого действия бактериальных инфекций еще в 50 гг ХХ в показало, что бактериальный экстракт, вызывающий регресс ОЗ, является эндотоксином, а по сути липополисахаридом (ЛПС) стенки грам-негативных бактерий. И в основе механизма терапевтического действия лежит вызываемый ЛПС геморрагический некроз клеток, который выступает как мощный раздражитель ретикуло-эндотелиальной (т.е. моноцитарно-макрофагальной) системы.

Развитие ИТ в онкологии сдерживалось, главным образом, идеологическими причинами - сама иммунология, как наука, сформировалась лишь в 1908 г [9]. В то же время, уже было известно о возможности спонтанной регрессии ОЗ у людей - первую сводку о таких ОЗ привел американец Дж.Гейлордом еще в 1905 г .

В 1906 г один из основоположников иммунологии Пауль Эрлих высказал гипотезу о важной роли клеточных иммунных реакций в “защите” организма от ОЗ и приписал ведущую роль в ее обеспечении лимфоцитам, противопоставив их гуморальным иммунным факторам - антителам (АТ) [4]. Однако убедительные доказательства обоснованности этих взглядов были получены значительно позже, а развитие методов ИТ в онкологии продолжалось эмпирически.

Одним из этапов развития ИТ можно считать появление данных о противоопухолевом действии противотуберкулезной вакцины БЦЖ, созданной в 1921 г [10]. Началу этому этапу положило сообщение патолога Р.Перла в 1929 г в журнале Science о том, что ОЗ встречались реже у больных туберкулезом. Тогда полагали (причем, ошибочно), туберкулез снижает риск возникновения рака легких. Это указывало на то, что вызванный БЦЖ вакцинный процесс действовал на ОЗ точно также, как и другие бактериальные инфекции. Лишь в конце 50-х гг ХХ в было показано, что после введения БЦЖ мышам привить ОЗ не удается, а введение БЦЖ в зону ОЗ ведет к торможению ее роста. Но лишь в 1968 г гематолог Жорж Матэ предложил использовать БЦЖ, как адьювант при лечении детей с острым лейкозом. В 1970 г Д.Мортон с коллегами сообщил о введении БЦЖ в меланому ведет к ее регрессу.

В 1976 г А.Моралес с соавторами впервые показали, что внутривенное введение БЦЖ обеспечивало хорошие результаты [11]. И несмотря на неясный механизм действия БЦЖ Комиссии по продуктам и лекарствам США (FDA) в 1990 г разрешила применение БЦЖ при раке мочевого пузыря [12].

**О применении вирусных инфекций.** Отдельную страницу о “неспецифической” ИТ в онколо-



гии может составить направление, связанное, с так называемыми, онколитическими вирусами. Первые данные о реальной способности вирусных инфекций позитивно влиять на течение ОЗ появились в начале XX в - лишь за первые 20 лет в литературе неоднократно упоминались случаи регрессии ЗО и лейкозов после перенесения больными ОЗ как естественных вирусных инфекций или после их вакцинации против оспы и бешенства [13].

Более того, в 20-х гг XX в, вирусолог К.Левадита, в Институте Пастера в Париже, показал, что многие вирусы хорошо репродуцируются в опухолевых клетках (ОК) и вызывают их “онколизис” [14]. Но эти данные были адекватно осмыслены лишь спустя более 30 лет.

Возобновление интереса к вирусам, как к потенциальному средству для лечения ОЗ, было связано с рядом обстоятельств. Во-первых, к середине 50-х гг намечался прогресс в методологии культивации вирусов, во-вторых, на вирусы стали смотреть как на паразитов на генетическом уровне. Кроме того, к этому периоду применение ЛТ и ХТ еще не могло обеспечить достаточную эффективность лечения и казалось, что вирусы, обладающие тропизмом к ОК и способные селективно разрушать ОК, смогут составить основу альтернативного метода лечения ОЗ. С того времени и до сих пор возможность применения разных вирусов для лечения ОЗ продолжает исследоваться не только в экспериментах, но и в онкологической клинике. Позднее эти методы получили название “виротерапии” ОЗ [15].

Оказалось, что применение отдельных вирусов действительно способно обеспечивать терапевтический эффект у больных различными ЗО. Ныне продолжается изучение возможности применения онколитических вирусов, которые при введении в саму ЗО способны потенцировать регресс не только самой ЗО, но и ее метастазов.

Виротерапию ОЗ не следует рассматривать как один из методов неспецифической ИТ. Несмотря на недостаточную изученность ее механизмов, показано, что она обеспечивает не только цитолитический эффект, но и потенцирование презентации антигенов и продукции провоспалительных цитокинов, а также влияет на иммунциты в микроокружении ЗО, “переводя” их из состояния супрессии в состояние активации [13]. В то же время, виротерапию рассматривают и как вариант генной терапии ЗО, так как есть данные о том, что вирусные белки способны запускать такие естественные процессы, как аутофагия, апоптоз и некроз и индуцируя дезинтеграцию метаболизма и ограничивая ресурсы жизнедеятельности ОК.

Во всяком случае, успехи виротерапии очевидны и, особенно, при лечении меланом, мезотелиом и глиом. Более того, на основе живых вирусов соз-

дано и уже применяются несколько лекарственных препаратов. Один из таких препаратов, созданный на основе модифицированного вируса простого герпеса, в 2015 г рекомендован FDA для лечения меланомы [16, 17].

**Главные парадигмы онкоиммунологии.** Успехи ИТ стали заметными после того, как иммунология обогатилась как в методическом, так и в идеологическом отношении: важнейшие концепции появились 50-70-е гг XX в. Учитывая их важность для понимания значения разных путей развития ИТ ЗО, ниже мы рассмотрим эти концепции.

К концу 40-х гг XX в было доказано, что АТ относятся к гамма-глобулинам крови и образуются плазматическими клетками, которые “созревают” из лимфоцитов. В 60-е гг все АТ объединили под названием “иммуноглобулинов” и выделили их классы [4].

В 1948 г Джордж Снелл объяснил принципы генетической детерминации совместимости тканей у мышей. Начало формироваться представление о том, что антигены (АГ) ОК являются модифицированными АГ соответствующих тканей (т.е. по сути, транспланционными АГ), изменившими структуру в процессе неопластической трансформации.

Параллельно началось и на протяжении 60-х гг XX в продолжилось интенсивное развитие трансплантологии и изучение механизмов генетической детерминации гистосовместимости у человека, которое привело к появления концепции об АГ главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), позже названного “системой HLA”.

В начале 60-х гг проявилось, что центральная роль в формировании иммунного ответа принадлежит лимфоцитам, которые представлены несколькими популяциями. Выяснилось, что формирование этих популяций происходит в центральными органами иммунитета: в тимусе, где развиваются Т-лимфоциты и в костном мозге, месте “созревания” В-лимфоцитов, предшественников плазматитов. Более того, были описаны субпопуляции Т-лимфоцитов: Т-хелперов и Т-киллеры [5].

С середины 60-х гг XX в начался процесс расшифровки гуморальных переносчиков сигналов, которыми в процессе иммунного ответа “обмениваются” клетки иммунной системы. На их существование указывали феномены, описанные задолго до этого и их условно называли “иммуномедиаторами”. В 1957 г были открыты интерфероны (ИФН), которые также оказались регуляторно-коммуникационными белками [6].

Постепенно был идентифицирован ряд иммуномедиаторов, оказавшихся белками: в 1969 г Д.Дюмон назвал их “лимфокинами”. Белки, продуцируемые моноцитами/макрофагами стали

называть “монокинами”, но в 1974 С.Кохен ввел более широкий термин “цитокины”. В 1979 г на международном симпозиуме были обобщены данные о лимфокинах и монокинах, которые объединили под названием “интерлейкинов” (ИЛ); тогда же были названы первые ИЛ-1 и ИЛ-2 [18].

Важнейшим идеологическим “мостиком” между иммунологией и онкологией, который позднее привел к формированию такой смежной области, как онкоиммунология, стали впервые полученные к 40-х гг XX в доказательства того, что между нормальными тканями и ЗО того же гистогенеза имеются иммунологические различия.

На протяжении 40-50-х гг в ЗО были идентифицированы АГ (сначала у животных, а позже и у человека), которые присутствовали в ОК и отсутствовали в нормальных клетках того же гистогенеза - их назвали “опухолевыми АГ” и по степени специфичности разделили на “опухоль-ассоциированные” и “опухоль-специфические” [9].

Опухолевые АГ распознавались иммунной системой и оказались способными индуцировать развитие иммунологических (антиген-зависимых) реакций против клеток-“носителей” этих АГ и, в частности, в форме образования гемологических АТ. Это указывало на обоснованность “старой” гипотезы Эрлиха о “возможности иммунизации против рака”(1908). Этот факт уже в конце 50-х гг XX в стал основанием для признания права на существование не только словосочетания, но и категории “противоопухолевый иммунитет”. На этой идеологической основе начали формироваться основы онкоиммунологии.

Соответственно, это послужило основанием для появления надежды на возможность использования для лечения больных ОЗ тех иммунологических подходов, которые обеспечили успех в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Продукция АТ в ответ на появление в организме ЗО (точнее на появление АГ ЗО), в аналогии с инфек-

что кровь, взятая у мышей с перевитой ЗО, содержит АТ к ЗО, но при введении другим мышам, облегчает перевивку им этой же ЗО или усиливает их рост. Это явление, в разных вариантах наблюдавшееся и другими исследователями, назвали “феноменом Каллиса” или феноменом “парадоксального иммунологического усиления опухолевого роста” (tumor growth enhancing) [20]. Этот феномен прямо указывал на то, что АТ к ЗО не только не тормозят рост ЗО (и не защищают от него), но и, вопреки ожиданиям, усиливают и ускоряют опухолевый рост. Уже в 1970 г шведские иммунологи Ингрид и Карл Хеллстром объяснили это явление тем, что АТ к ЗО беспорядочно “покрывали” поверхность ОК и “экранировали” их от контакта с иммуноцитами и эффекторными белками системы комплемента. Такое действие АТ назвали “блокирующим”.

Вместе с тем, эти же исследователи в тот же период впервые установили, что Т-лимфоциты мышей, которым перевивали ЗО или которым вводили АТ к этой же ЗО, обретали способность *in vitro* разрушать ОК: явление назвали “Т-клеточной цитотоксичностью”. Это подтвердило тот факт, что защитные функции иммунной системы при ЗО связаны не с АТ, а с лимфоцитами, которые приобретают способность к целенаправленному разрушению ОК.

Наконец, эти же ученые описали два типа Т-клеточной токсичности: спонтанную и АТ-зависимую. Существование последней указывало на то, что в формировании защитных клеточных иммунных реакций в части случаев могут участвовать и АТ (они способствовали распознаванию опухолевых АТ). В 1971 г Джордж Прен доказал, что иммунологические реакции способны прямо стимулировать опухолевый рост [21]. И сегодня эти сведения остаются в силе и известно, что АТ к опухолю-специфическим АГ, как таковые, в абсолютном большинстве случаев не угнетают рост ЗО [22]. В таблице представлены две главные парадигмы онкоиммунологии.

**Таблица. Главные парадигмы онкоиммунологии**

1. Специфические (связанные с АГ ОК) защитные реакции против ЗО, формируемые системой приобретенного иммунитета, осуществляются как клеточными, так и гуморальными факторами. Однако, если при этом клеточные факторы (макрофаги и Т-лимфоциты) играют решающую роль, то гуморальные факторы (антитела и В-лимфоциты) играют только вспомогательную роль и имеют несравненно меньшее значение.
2. Неспецифические (не связанные с АГ ОК) защитные реакции против ЗО, формируемые системой врожденного иммунитета, реализуются как клеточными (ЕКК, нейтрофилами) и гуморальными факторами (интерферон и эффекторные цитокины). В формировании этих реакций могут опосредованно принимать участие и АТ.

ционным процессом, первоначально рассматривалась как проявление защитной реакции против ЗО. Но к началу 60-х гг XX в ученые были разочарованы данными о том, что защитное значение АТ при ЗО весьма сомнительно [19, 20].

В конце 50-х и начале 60-х гг в США Натан Каллис, сотрудник лаборатории Дж.Снелла, показал,

Изложенные выше факты снизили интерес клиницистов к возможности использовать противоопухолевые АТ в лечении ОЗ. Такая ситуация опосредованно благоприятствовала развитию другого направления ИТ, а именно применению для лечения ОЗ разного рода адьювантов и группы фармакологических средств различного

происхождения, объединяемых под названием «иммуномодуляторы».

#### **Адьюванты и иммуномодуляторы.**

Предпосылкой к развитию этого направления стало появление с конца 60-х гг XX в первых иммунологических методов, позволявших оценивать характер экзогенного влияния на иммунную систему. Именно эти методы позволили идентифицировать вещества, способные стимулировать активность иммунной системы [5]. С другой стороны, в онкологии уже использовали противоопухолевые препараты (ПОП), эффективность которых все еще оставалась недостаточно высокой, а побочный иммуносупрессивный эффект - выраженным. Это теоретически указывало на возможность применения ПОП в сочетании с использованием веществ, стимулирующих функциональную активность Т-клеточных механизмы защиты. Среди них были как различные адьюванты (например, вакцина БЦЖ) так и лекарственные препараты, относящиеся к группе иммуномодуляторов.

Одним из первых иммуномодуляторов в онкологии уже в начале 70-х гг стали, вместе с ПОП, применять противоглистный препарат декарис (или левамизол), которому тогда приписывалась способность усиливать действие цитостатических ПОП. В таком же качестве в разное время применялись и многие препараты из других групп: синтетические препараты (полиоксидоний и др.), препараты микробного происхождения (имудон и др.), пептидные препараты (тактивин, миелопид и др.) и т.д.

Однако, оценивая многолетний опыт их применения, приходится признать, что они в качестве адьювантов так и не смогли существенно повысить эффективность лечения больных ОЗ. Тем не менее, многие из этих препаратов, как компонент комплексной терапии, до сих пор находят применение в онкологической клинике [23].

**Применение препаратов на основе цитокинов.** Особого упоминания требуют препараты, которые первоначально использовались в качестве своеобразных иммуностропных адьювантов, вводимых вместе с традиционными ПОП, но впоследствии составили самостоятельные направления ИТ ОЗ. Речь идет о препаратах, созданных на основе цитокинов, участвующих в регуляции разных функций иммунной системы.

Хронологически первыми из их числа оказались ИФН, ныне включенные в число цитокинов. Вскоре выяснилось, что ИФН представлен несколькими типами белков с широким спектром разных свойств [24].

Привлекательность ИФН в качестве ИТ ОЗ особенно возросла после появления данных о том, что ИФН является важным фактором обеспечения естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР), ныне считающуюся одной из главных функций

врожденного (противоопухолевого) иммунитета. Поясняя ее, отметим следующие моменты.

Еще в 1967 г Джордж Клейн в Швеции предположил, что в обеспечении противоопухолевой защиты важную роль играет механизм, неспецифического (не зависящего от наличия АГ в ОК) распознавания и уничтожения ОК. В 1973 г Р.Кислинг и Х.Прос открыли не связанную с Т-лимфоцитами «естественную (спонтанную) цитотоксичность» лимфоцитов в отношении ОК многих ЗО. В 1975 г Ева Кляйн в США и Ганс Вигзель в Швеции связали такую цитотоксичность с обнаруженными ими у мышей лимфоцитами, лишенными рецепторов Т- и В-клеток. В 1976 г в США Р.Херберман описал такие же лимфоциты у человека и их способность оказывать цитотоксическое действие на разные ЗО. Такое действие в отношении ОК, реализуемое без участия АГ и в более короткие сроки, нежели характерны для АГ-зависимых иммунологических реакций, он связал с клетками, названным им «естественными киллерными клетками» (ЕКК) [25].

Вскоре было доказано, что ЕКК играют ведущую роль в обеспечении противоопухолевой резистентности, а их активность не зависит от АГ ГКГС, но связана с Fc-фрагментами IgG, что указывало на частичную, но неспецифическую сопряженность активности ЕКК с АТ. Но главными регуляторами активности ЕКК оказались ИФН, а в основе одного из основных механизмов противоопухолевой активности ИФН лежит их способность повышать цитотоксическую активность ЕКК [26].

Однако широкое применение ИФН в клинической онкологии началось лишь после создания в начале 80-х гг широко доступных рекомбинантных препаратов ИФН. Эти препараты и сегодня успешно применяются (в режиме монотерапии или в сочетании с другими ПОП) для лечения меланомы, рака почки, саркомы Капоши, лимфом и др [25].

Надо вспомнить и пептидный иммуностропный препарат, формально близкий к цитокинам - это тимозин-альфа1 (Ta1), полученный в 1972 г в США А.Голдстайном из экстракта тимуса телят и имеющий очень высокую плеiotропную активность. Он нашел применение для повышения эффективности протективного иммунитета: при лечении иммунодефицитов, вирусных инфекций и при лечении ОЗ. Применение Ta1 обеспечивает хорошие результаты при меланоме, гепатоцеллюлярном раке и немелкоклеточном раке легкого - ОЗ, отличающихся высокой устойчивостью к ХТ [27].

Находят применение и препараты на основе «фактора некроза опухоли» (ФНО), впервые описанного в 1975 г США Элизабет Карсвелл и Ллойдом Олдом. Эти ученые показали, что обусловленный упоминавшимся ЛПС регресс ЗО является результатом

индукции выделяемого макрофагами фактора, названного ФНО. Тогда же выяснилось, что ФНО - это большая группа цитокинов, связанных с патогенезом ревматических и воспалительных заболеваний, участвующий в развитии септического шока и кахексии у больных ОЗ. Вскоре выяснилось, что при системном применении рекомбинантный ФНО высокотоксичен. Сегодня перспективы применения ФНО связывают лишь с регионарной перфузией пораженных органов при меланоме и саркомах.

В 1976 г в США Д.Морган и Ф.Расетти из группы Роберта Галло описали феномен стимуляции роста Т-лимфоцитов под действием компонента среды, в которой культивировали стимулированные лимфоциты. Оказалось, этот эффект обусловлен наличием в среде некоего белка, выделяемого лимфоцитами и названного ИЛ-2. Биологические эффекты ИЛ-2, обуславливающие его противоопухолевую активность связаны с потенцированием цитолитической активности АГспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКК. После получения рекомбинантного ИЛ-2 в 1985 г была показана возможность, с его помощью добиться регресса ряда ЗО у человека [28, 29].

Особое место в ИТ ЗО занимают такие цитокины, как колониестимулирующие факторы (КСФ). Первый среди них стал гранулоцитарный КСФ (G-CSF), открытый в 1966 г полученный в форме рекомбинантного препарата, был разрешен к применению FDA в 1991 г. Вскоре идентифицировали и макрофагально-гранулоцитарного КСФ (GM-CSF). Их значение исключительно велико, так как именно они позволили проводить высокодозную ХТ, не опасаясь столь тяжелого осложнения, как лейкоцитопения. Оба препарата успешно используются в «поддерживающей» терапии ОЗ и без них нельзя представить себе современную онкологию [8].

**Противоопухолевые вакцины.** Доказательство принципиальной возможности воздействия иммунной системы на ЗО побудило исследователей попытаться активировать иммунный ответ при помощи «особых» вакцин. Исследования по вакцинации (по активной иммунизации против ЗО) начались уже в конце 70-е гг XX в и проводились с использованием аутологичных или аллогенных ОК и их лизатов, которые содержали весь «набор» потенциально иммуногенных АГ, отвечающих за «отторжения ЗО». Введение таких АГ инициировало образование анти-идиотипических АТ (т.е. направленных на собственные клетки), способных связываться с АГ ОК.

В 1991 г в клетках меланомы был выявлен первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный АТ, распознаваемый Т-лимфоцитами. Это положило начало серии исследований, в ходе которых на протяжении последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциирован-

ных АГ и их эпитопов. Это вызвало быстрый рост числа исследований по проблеме вакцинотерапии ЗО, которая рассматривается как метод использования опухолевых АГ или комплекса АТ, часто, в сочетании с адьювантами для модуляции иммунитета.

Для изготовления вакцин использовались антигенные пептиды, вирусы, несущие гены иммуногенных молекул, дендритные клетки, нагруженные АГ и активированные *in vitro* биологически активные белки и др. Но результаты этих разработок оказались скромными и пока FDA одобрила лишь одну вакцину, проявившую среднюю эффективность при запущенном раке простаты - провенж (сипулиуцел-Т). Она готовится для каждого пациента и отличается очень высокой стоимостью. Однако, интерес к вакцинотерапии не утрачен и поиск возможностей их применения в комбинациях с другими методами продолжается.

Описанные выше вакцины не следует путать с нашедшими применение в онкологии двумя противовирусными вакцинами, позволяющими снизить риск возникновения некоторых ОЗ: с вакциной против вируса папилломы человека (для профилактики рака шейки матки и носоглотки) и с вакциной против гепатита В (для профилактики рака печени).

**Адоптивная ИТ.** Несмотря на осознание решающего значения клеточного звена иммунной системы в защите от ЗО, возможности стимуляции иммунореспонса *ex vivo* появились лишь после создания препарата рекомбинантного ИЛ-2 (он позволил культивировать лимфоциты *in vitro*). Именно поэтому только в начале 80-х гг XX в появился еще один способ противоопухолевой ИТ, получивший название «адоптивная терапия» и разработанный в США Стивом Розенбергом [29,30].

Термин adoptive immunity в 1955 г предложил американский иммунолог Р.Биллинхэм, показавший, что иммунореспонсы, перенесенные в организм нового хозяина, «воспринимаются» ими и продолжают функционировать, обеспечивая его «воспринятым» иммунитетом.

В конце 70-х гг началось изучение, так называемых лимфокинактированных киллеров (ЛАК) выделенных из крови пациентов, культивированных с ИЛ-2 *ex vivo*.

При введении больным меланомой и раком почки ЕКК, обработанных ИЛ-2, эффективность лечения не превышала таковую при монотерапии препаратов ИЛ-2. Поэтому была предпринята попытка обработки ИЛ-2 специально отобранных Т-цитотоксических клеток: их до введения проводили прекоинкубацию пациентов (вводили цитостатики или облучали все тела для подавления регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных клеток-супрессоров). После введения таких Т-лимфоцитов

была отмечена беспрецедентно высокая эффективность терапии.

Развитие технологий сделало возможным модификацию лимфоцитов пациентов с целью «обучения» их распознавания АГ. Разработаны методы трансфекции Т-клеточного рецептора или химерных антигенных рецепторов (chimeric antigen receptor) или CAR. Суть методики состоит в том, что из крови выделяют иммунные Т-клетки и «наделяют» их рецептором, который помогает им находить ОК. Затем эти модифицированные Т-клетки возвращают в кровоток, и они начинают выполнять свою функцию. Потенциально это может обеспечить излечение от ОЗ в запущенных стадиях. К примеу, обнадеживающие результаты были получены после такой адоптивной ИТ (с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19 (АГ В-клеток) при хроническом лимфолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [31]. Однако, метод сложен и нуждается в совершенствовании [2].

**Моноклональные антитела.** Несмотря на сравнительно небольшую роль АТ в естественном процессе формирования защитного иммунного ответа против ОК, АТ все же нашли применение в ИТ ЗО. Такое применение стало возможным только благодаря разработке в 1975 г технологии производства АТ, продуцируемых только одним клоном плазматических клеток. Их назвали «моноклональными» АТ (МАТ) [32,33].

МАТ отличающиеся высокой степенью гомогенности по авидности и направлены только на специфическое связывание и лишь с одним эпитопом АГ, в том числе, АГ ОК. В силу этого при взаимодействии МАТ с ОК они упорядоченно связываются лишь с определенными участками мембраны ОК и не препятствуют их контакту с иммунными, участвующими в формировании иммунного ответа. После присоединения к этим участкам МАТ «превращают» их в «мишени», на которые смогут селективно воздействовать другие факторы иммунитета. Так, Т-лимфоциты и белки системы комплемента распознают такие ОК по связанным с их поверхностью молекулам иммуноглобулинов (МАТ), а макрофаги и ЕКК - по Fc-фрагментам этих же иммуноглобулинов.

МАТ к опухолевым АГ оказались удобным «инструментом» для точной «адресной» (иммуно-селективной) доставке токсических веществ к ЗО, точнее к ОК, на которых расположены соответствующие АГ.

Уже в начале 80-х гг были проведены опыты на мышах с ЗО, которых «лечили», так называемыми, «иммунотоксинами» (ИМТ). Последние были представлены МАТ к определенным АГ ОК; к которым «пришивались» токсины (растительные или бактериальные) или даже радионуклиды

(радиоиммунотоксины). При введении в организм ИМТ селективно связывались с клетками ЗО и ее метастазов, а токсины, находящиеся в их составе, губительно действовали на ОК. Такой подход выглядел перспективным, но создание ИМТ сдерживалось экономическими факторами и отсутствием способов обеспечения гарантий для их безопасности.

Оказалось, что МАТ можно использовать для детекции ОК и мар кировки тех поверхностных структур ОК, которые участвуют в регуляции интенсивности роста ЗО. «Маркировка» этих структур ОК «превращает» их в «мишени», на которые могут селективно воздействовать факторы иммунной системы. Так, Т-лимфоциты и белки системы комплемента могут их распознавать по связанным с ними молекулам МАТ, а макрофаги и ЕКК - по Fc-фрагментам этих МАТ. Этот принцип, получивший название «таргетной терапии», оказался плодотворным - позднее на его основе был создан целый ряд высокоэффективных противоопухолевых препаратов с разными механизмами действия [35].

В экспериментах первоначально применяли мышинные МАТ, но их ведение людям вело к образованию блокирующих их АТ. В 1984 г были получены «химерные» МАТ, содержащие 40% мышинных АТ и 60% человеческих АТ. В 1988 г в Англии Грег Винтер разработал метод получения «гуманизированных» МАТ (до 10% мышинных АТ и около 90% человеческих АТ) [36].

Первый препарат на основе МАТ для лечения лимфом был разрешен для применения в 1997 г. В дальнейшем эти препараты вошли в онкологию и сегодня выделяют 4 их типа: 1) неконъюгированные МАТ; 2) конъюгированные МАТ; 3) биспецифические МАТ и 4) анти-идиотипические МАТ (вакцины против ЗО).

Неконъюгированные или «голые» МАТ - не связаны с другими молекулами и работают «в чистом виде». Они могут быть направлены против определенных рецепторов или их лигандов. Типичными примерами могут послужить мабтера, герцептин, авастин и др. [37].

Конъюгированные МАТ связаны с функционирующими объектами. Ими могут быть: а) токсины, например, ризин; б) цитостатические молекулы, как в препаратах адцетрис и кадсила; в) радиоизотопы, например, препарат зевалин.

Биспецифические МАТ связаны одновременно с двумя молекулами. Например, препарат блинцито, в составе которого есть рецепторы CD19 В-лимфоцитов и CD3, имеющийся на Т-лимфоцитах [38].

**Преодоление низкой Т-цитотоксичности в отношении ОК.** Применение для ИТ ОЗ всех перечисленных средств смогло лишь частично решить стоявшие перед клиницистами задачи,

которые были вынуждены продолжить поиски более эффективных подходов к ИТ. В итоге, такие подходы были разработаны.

Уже в 80-х гг XX в было признано, что недостаточно высокая эффективность ИТ связана с несостоятельностью естественного противоопухолевого иммунитета, не способного полностью защитить организм от ЗО: поскольку ОК способны «избегать» защитного действия факторов иммунной системы. К середине 90-х гг было установлено, что одной из важнейших причин такой ситуации является то, что ОК не являются истинно «чужими» для организма, а опухолевые АГ, являются лишь видоизмененными в процессе трансформации нормальными тканевыми (трансплантационными) антигенами и имеют очень низкую степень чужеродности - их иммуногенность настолько низка, что в ряде случаев они (а значит и содержащая их ЗО) вообще не распознаются как «чужое» (non-self) [39].

Последнее связано с одной из фундаментальных особенностей иммунной системы и, в частности, с тем, что для нее характерен особый способ презентации АГ, основанный на «двойном иммунологическом распознавании» любых АГ.

Кратко поясняя эти особенности, установленные лишь в 1974 г гг Р.Цинкернагелем и П.Дохерти (в 1996 г удостоенных Нобелевской премии), отметим, что процесс презентации любого АГ осуществляется макрофагами (дендритными клетками или другими АГ-презентирующими клетками), которые обеспечивает процессинг нативных АГ.

Последний состоит в том, что макрофаг частично расщепляет АГ и «выставляет» на поверхности его важнейший фрагмент в «связанном» с молекулами ГКГС форме - лишь в такой «сдвоенной» форме данный АГ распознается рецептором Т-хелперного лимфоцита (TCR), который и «запускает» Т-клеточный ответ. Значит, если первый участок рецептора TCR вступает в связь с «чужим» АГ, то второй участок этого же рецептора - со «своими» молекулами ГКГС.

В случаях, когда на поверхности макрофага представлен «чужой» АГ, сильно отличающийся от «собственных» тканевых молекул, Т-хелперы активируют Т-клеточную цитотоксичность, направленную на уничтожение носителей такого АГ. Если же, АГ, находящийся на поверхности макрофага мало отличается от собственных тканевых молекул, то реакция Т-клеток либо не разовьется, либо будет более слабой. Иначе говоря, близость АГ к собственным АГ выступает как своеобразный тормоз в отношении формирования полноценного иммунного ответа на ЗО.

Так был раскрыт принцип, согласно которому иммунной системе приходится решать не одну, а две задачи. Первая из них состоит в том, что она должна вовремя обнаруживать и уничтожать ОК, а

вторая сводиться к сдерживанию своей активности и предотвращению возможного «нападения» факторов иммунной системы на здоровые клетки и ткани.

Изучение причин «слабости» иммунного ответа на ОК уже в середине 90-х гг XX в показало существование неких механизмов негативной регуляции иммунного ответа на появившиеся в организме ОК. Оказалось, что помимо взаимодействия TCR с находящимися на мембране макрофагов антигенным эпитопом, связанным с молекулами ГКГС, активация Т-киллеров регулируется еще рядом сигналов, генерируемых за счет лиганд-рецепторных взаимодействий между клетками и взаимодействия Т-лимфоцитов с ОК и регуляторными клетками.

В 1992 г Тасуко Хондзо и коллеги открыли мембранный иммуноглобулин - продукт экспрессии гена, «включающего» программную гибель клеток (Programmed cell Death) и назвали его белком PD-1. Оказалось, что экспрессия PD-1 на поверхности Т-киллеров препятствует распознаванию ими ОК и предотвращает их атаку на ОК, т.е. выступает, как «тормоз» распознавания ОК. В 1994 г Джеймс Аллисон и его коллеги установили, что негативным регулятором активации Т-лимфоцитов, тормозящим активацию Т-клеток, является и мембранный белок CTLA-4. Вскоре был идентифицирован лиганд белка PD-1, который обозначили, как PDL-1.

К 1995 г стало ясным, что путем блокирования этих белков («контрольных точек») можно подавить негативную регуляцию иммунного ответа на ЗО и, таким образом, повысить эффективность ИТ ОЗ. В частности, блокируя эти белки с помощью МАТ удастся «заставить» Т-клетки распознавать ОК как «чужие» и активирует их эффекторный ответ (киллинг) на ОК.

На этой основе был создан новый перспективный подход в ИТ, основанный на блокировании негативных механизмов контроля активности клеточного иммунитета в отношении ОК. Его условно назвали «воздействием на ингибиторы иммунных контрольных точек (immune check-point inhibitors).

В итоге, сравнительно недавно были созданы, одобрены и успешно испытаны препараты, блокирующие CTLA-4, PD-1 и PDL-1. В 2018 г Д.Аллисон и Т.Хондзо были удостоены Нобелевской премии «за разработку противораковой терапии путем торможения негативной регуляции иммунной системы». Результаты наблюдений больных меланомой, а затем и раком легкого и почки, показали, что применение этих препаратов может обеспечить впечатляющие результаты при лечении названных и вероятно других типов ЗО [40].

**Итоги.** Итак, оценивая путь развития ИТ ОЗ за минувшие более чем 120 лет, можно увидеть, что на протяжении этого пути не раз скепсис сменялся на оптимизм, одни идеи быстро сменялись другими, из-

менялись принципы, совершенствовались подходы и обновлялись используемые в ИТ средства.

Если развитие ИТ ОЗ началось со «неспецифической» (стимулирующей) ИТ, основанной на эмпирическом использовании естественных и экспериментальных, бактериальных, а затем и вирусных инфекций. За последние полвека развитие подходов и совершенствование методов выразилось в том, что для активной ИТ использовали иммунотропные, вакцинные и цитокиновые препараты и препараты на основе ингибиторов контрольных точек. Были исследованы возможности применения для пассивной ИТ препаратов на основе МАТ и обработанных ex vivo эффекторных клеток иммунной системы (адоптивная терапия).

И если полвека назад благодаря несомненным успехам ИТ ЗО говорили лишь о вспомогательной роли ИТ, то сейчас можно говорить о ИТ, как о самостоятельном направлении в лекарственной терапии ОЗ, в котором для уничтожения ОК и ЗО используется весь ресурс иммунной системы и все испытанные до сих пор подходы к решению этих задач, что зачастую позволяет успешно бороться с запущенными ОЗ при которых ХТ и другие методы лечения неэффективны. Соответственно, ИТ сегодня по значению не только равнозначна другим лекарственным методам терапии, но и занимает ключевую роль в лечении ОЗ.

И можно не сомневаться в том, что в ИТ не все идеи озвучены, возможности методов не полностью раскрыты, а ее средства не исчерпаны. Изыскания в области противоопухолевой ИТ продолжаются. Ведется поиск новых «мишеней» для воздействия в системе регуляции иммунитета, рациональных комбинаций различных иммунотерапевтических методов и комбинаций с другими видами лечения. Все это вселяет большие надежды на новые успехи уже в обозримом будущем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000, с.227.
2. Моисеенко В.М., Волков Н.М. История иммунотерапии рака. // Практическая онкология, 2016, N.2, с.53-61.
3. Carthy E. The toxins of William B.Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas.// Iowa Orthop. J., 2006, v.26, p. 154-158.
4. Мамедов М.К. Иммунохимия, всковой путь от реакции агглютинации до лигантного иммуноанализа. // Биомедицина, 2007, N.3, с.57-43.
5. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Клеточная теория иммунитета - этапы эволюции за 125 лет. // Биомедицина, 2008, N.1, с.55-60;
6. Сильверстайн А. История иммунологии. / Иммунология. Под ред.У.Пола. М. / Медицина, 1987, т.1, с.45-73.
7. Мамедов М.К., Бахшалиева Н.А. О развитии подходов к лекарственному лечению онкологических заболеваний. // Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.3, с.31-37.
8. Мамедов М.К. Фармакотерапии онкологических заболеваний 70 лет. // Биомедицина, 2009, N.1, с.31-35.
9. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. // Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.9-15.
10. Кадырова А.А., Мамедов М.К. Живая вакцина, как важнейшее средство борьбы с туберкулезом.// Биомедицина, 2021, N.2, с.24-28.
11. Morales A., Eidinger D., Bruce A. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. //J. Urol., 1976, v.116, p.180-183.
12. Redelman-Sidi G., Glickman M., Bocher B. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer a current perspectives. // Nation. Rev. Urol., 2014, v.11, p.153-162.
13. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик, 1992, 187с.
14. Мамедов М.К. Виротерапия онкологических заболеваний: проблемы и перспективы.//Азерб. Ж. онкологии, 2013, N.1, с.24-27;
15. Everts B., van der Poel H. Replication-selective oncolytic viruses in the treatment of cancer. //Cancer Gene Ther. 2005, v.12, p.141-161.
16. Alberts P., Tilgase A., Rasa A. et al. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: the Rigvir's story. // Europ. J. Pharmacology, 2018, v.837, p.117-126.
17. Koblbapp F., Zloza A., Kaufman H. Talimogene laherparepvec (T-VEC) as cancer immunotherapy. // Drug Today (Barc), 2015, v.51, p.549-558.
18. Мамедов М.К. Цитокины как эфферентные элементы единой системы гуморальной регуляции жизнедеятельности клеток. // Биомедицина, 2010, N.4, с.32-39.
19. Аронова Е.А. Иммунитет. Теория, философия и эксперимент. Очерки по иммунологии XX века. М. /Ком-Книга, 2006, 157с.
20. Вологов А.И. Устойчивость организма к злокачественным опухолям. М.: Медицина, 1987, 240 с.
21. Мажинская Ю.М. Онкология без «белых пятен». // Инновации. Наука.Образование, 2020, N.18, с.526-529.
22. Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммунитет и рак. М.: Геотар-Медиа, 2018, 256с.
23. Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы).// Поволжский онкологический вестник, 2014, N.1, с.57-64;
24. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
25. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Открытие естественных киллерных клеток, как важная веха осмысления механизмов обеспечения врожденного иммунитета. // Биомедицина, 2016, N.1, с.54-56.
26. Алиев Д.А., М.К.Мамедов М.К. Рекомбинантные альфа-интерфероны в онкологии.// Азерб. Ж. онкологии, 1996, N.1, с.3-7;
27. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задаксин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. // Биомедицина, 2004, N.2. с.3-10;
28. Morgan D., Ruscetti F., Gallo R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. //Science, 1976, v.193, p.1007-1008.
29. Rosenberg S., Lotze M., Muul L. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells (LAK) and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. //New Engl. J. Med., 1985, v.313, p.1485-1492.
30. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Кахектин: основные итоги изучения в онкологической и инфекционной патологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.2, с.67-72.
31. Metcalf D. The colony-stimulating factors and cancer. // Nat.

- Rev. Cancer, 2010, v.10, p.425-43433.
32. Чмутин Е.Ф., Иванова П.К., Полосухина Е.Р. Иммунотоксины в онкологии - состояние и перспективы./ Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под ред. М.И.Давыдова. М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, с.399-414;
  33. Weiner L., Surana R., Wang S. Antibodies and cancer therapy: versatile platforms for cancer immunotherapy. // Nat. Rev. Immunol., 2010, v.10, p.317-327.
  34. Vitteta E., Krolick K., Miyama-Inaba M. et al. Immunotoxins: a new approach to cancer therapy. //Science, 1983, v.219, p. 644-650.
  35. Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Моноклональные антитела: путь от научной разработки до клинического применения./ Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под ред. М.И.Давыдова.М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, v.34 с.511-528.
  36. Sawyers C. Targeted cancer therapy. //Nature, 2004, v.432, p294-297.
  37. Барышников А.Ю. Биотерапия злокачественных новообразований. / Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под ред. М.И. Давыдова. М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2003, с.543-558.
  38. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2007.
  39. Ishida Y., Agata Y., Shibahar K., Honjo T. Induce expression of PD-1, a novel member of the immunoglobuline gene superfamily upon programmed cell death. // EMBO J., 1992, v.11, p. 3887-3895.
  40. Leach D, Krummel M., Allison J. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. // Science, 1996, v.22 p.1734-1736.



# ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

*Д.А.Алиев, Р.С.Исмаил-заде, Р.Н.Меликов,  
Г.А. Алескерова, Л.П.Халафова, А.А. Насирли, Н.А.Мамедова  
Национальный центр онкологии, г. Баку*

## FIRST RESULTS OF TREATMENT OF NEPHROBLASTOMA IN CHILDREN IN AZERBAIJAN

*J. Aliyev, R. Ismail-zade, R. Melikov,  
G. Aleskerova, L. Khalafova, A. Nasirli, N. Mammadova*

Current treatment options in nephroblastoma were evaluated. Outcome of the treatment in children with nephroblastoma in Pediatric Clinic of the National Center of Oncology in Baku (2012-2021) was analyzed. 59 children had treatment according to protocol SIOP-2001 and UMBRELLA. Majority of children had stage III and IV disease (55, 9%).

Overall (OS) and event-free five years survival (EFS) rate was 87 %  $\pm$  5 % and 85 %  $\pm$  5 %, respectively, in our patients. Our results based on considerable number of patients suggest the effectiveness and safety of treatment approach by protocol SIOP-2001 and UMBRELLA.

**Key words:** nephroblastoma in children, protocol SIOP-2001 and UMBRELLA, treatment results.

Нефробластома (опухоль Вильмса) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных эмбриональных опухолей у детей. Нефробластома (НБ) впервые была идентифицирована как новообразование в 1914 году паталогом Rance, но детальное описание было дано хирургом Max Wilms в его монографии в 1899 году. С точки зрения эмбриогенеза НБ представляет собой солидную злокачественную опухоль, состоящую из производных нефрогенной ткани (метанефрогенной бластемы) разной степени дифференцировки. Поэтому персистирующая и пролиферирующая бластема рассматривается как возможный субстрат для развития опухоли [1-6].

В структуре злокачественных опухолей у детей НБ занимает 4 место, уступая гемобластомам, новообразованиям ЦНС и саркомам мягких тканей. Она составляет около 5 - 6 % всех детских опухолей и встречается приблизительно в 7 случаях на 1 млн. детского населения до 16 лет. Чаще всего НБ встречается у детей в возрасте 2-5 лет, редко у новорожденных и еще реже у детей старше 8 лет, как казуистика - у взрослых. Обычно НБ возникает спорадически, а в 2% случаев она имеет семейный характер. В 10% случаев она развивается у детей с пороками развития (чаще мочеполовой системы) или генетическими синдромами. Общеизвестен тот факт, что она может сочетаться с различными врожденными аномалиями, такими как аниридия, гемигипертрофия, пороки развития гениталий (гипоспадия, крипторхизм, дисгинезия гонад), особенно у мальчиков. Дети с такими врожденными аномалиями должны тщательно обследоваться и наблюдаться на пред-

мет опухоли. В случаях спорадической аниридии у 33 % больных развивается НБ, в том числе у 5% - двусторонняя [3,7-9].

Предварительный диагноз НБ устанавливается на основании клиники и данных инструментальных исследований. Решающую роль при этом играют УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ и/или МРТ брюшной полости. Окончательный диагноз НБ устанавливается на основании морфологического исследования ткани операционного материала.

Лечение НБ можно рассматривать как парадигму мультимодального лечения злокачественных солидных опухолей в детском возрасте.

Хирургическое лечение остается краеугольным камнем в лечении НБ в детской онкологической практике. Оптимальным хирургическим доступом остается поперечный трансабдоминальный разрез. Рекомендуются раздельная перевязка сначала почечной артерии, а затем вены. Пораженная почка должна быть удалена с периренальной фасцией и клетчаткой. Всячески следует избегать разрыва опухоли. При поражении верхнего полюса почки часто в блок удаляемых тканей включается надпочечник. Мочеточник пересекается на уровне мочевого пузыря. Опухолевые тромбы нижней полой вены наблюдаются до 6% случаев, в половине из которых отмечается бессимптомное течение.

Радикальная лимфодиссекция не улучшает результатов лечения. Однако все подозрительные на предмет метастазов лимфоузлы на уровне почечной артерии, ворот почки (регионарные), а также выше

и ниже этого уровня (экстрарегионарные) должны быть удалены [10-13].

НБ является и радиочувствительной опухолью. В настоящее время лучевая терапия применяется только в послеоперационном периоде при стадиях III, IV, а также при V стадии. НБ является первой солидной опухолью у детей, которая оказалась чувствительной к системной химиотерапии, в частности к дактиномицину. Farber еще в 60-ые годы использовал при НБ дактиномицин в качестве адъювантного лечения. Позже нашел широкое применение винкристин, а еще через несколько лет была доказана эффективность адриамицина. В последние годы также используются ифосфамид, карбоплатин и VP-16. Проведение программной химиотерапии при НБ резко улучшило результаты лечения [1,8].

В настоящее время наиболее распространены два подхода к лечению НБ:

- лечебная тактика по NWTS (Национальное исследование опухолей Вильмса; кооперированное клиническое исследование, проводимое в США и Канаде с 1969 г.) состоит в том, что лечение обычно начинается с нефрэктомии, и после установления гистологического типа и молекулярно-генетического исследования выбирается схема лечения различной интенсивности с применением винкристина, дактиномицина и адриамицина с или без проведения лучевой терапии [14].

- лечебная тактика SIOP (Всемирная ассоциация детских онкологов; кооперированное клиническое исследование, проводимое в основном в Европе с 1971 г.) рекомендует проведение предоперационной химиотерапии при любой стадии [15].

**Материалы и методы исследования.** Многокомпонентное лечение детей НБ с использованием протоколов SIOP 2001, Umbrella 2018 проведено у 59 больных (мальчиков – 33, девочек – 26). Возраст детей составил от 6 мес. до 16 лет. Средний возраст составил 3 года 5 мес. У 4 (6,8%) детей отмечалась I стадия болезни, а II,III,IV стадии наблюдались у 22 (37,3%), 19 (32,2%) и 14 (23,7%) пациентов, соответственно. Таким образом, 55,9% пациентов имели III и IV стадию заболевания.

Диагноз выставлялся на основании клинко-лабораторного и инструментального исследования (УЗ-исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства а также КТ или МРТ живота). При необходимости прибегают к тонко игольной биопсии в случае невозможности исключения других опухолей почки экстрапочечной этиологии на основании данных визуализации и клинической картины особенно у детей > 6 лет.

У большинства случаев общее состояние детей остается относительно удовлетворительными. Редко опухоли почек выявляют при УЗ- исследовании в связи с другими заболеваниями или при профилак-

тических осмотрах.

Всем пациентам с опухолью, исходящей из верхнего полюса почки, с целью дифференциальной диагностики между нефробластомой и нейробластомой рекомендовано исследование уровня метаболитов катехоламинов в моче, а также уровня нейрон-специфической эналазы (НСЭ) и/или тонко игольная биопсия [16-18].

Детям с клиническими I – III стадиями НБ проводили предоперационную химиотерапию двумя препаратами по SIOP 2001, Umbrella 2018 (Рис. 1). При IV стадии заболевания предоперационная химиотерапия проводилась тремя препаратами (Рис. 2).

ACT	45 µg/kg	↓		↓			
VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓		операция
	недели	1	2	3	4		

ACT – Дактиномицин, VCR – Винкристин  
<12 кг: редукция дозы до 2/3 для каждого препарата

**Рис.1.** Стандартное предоперационное лечение по SIOP 2001, Umbrella 2018.  
Возраст детей > 6 месяцев, I-III стадии НБ

DOX	45 mg/m <sup>2</sup>		↓		↓		
ACT	45 µg/kg	↓		↓		↓	
VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	недели	1	2	3	4	5	6
							операция

ACT – Дактиномицин, VCR – Винкристин, DOX-Доксорубинин  
<12 кг: редукция дозы до 2/3 для каждого препарата

**Рис.2.** Стандартное предоперационное лечение по SIOP 2001, Umbrella 2018.  
Возраст детей > 6 месяцев, IV стадия НБ

Оперативное лечение проводилось после завершения предоперационного курса химиотерапии и контрольного обследования больного. Как свидетельствует наш опыт, а также литературные данные предоперационная химиотерапия приводит к выраженной регрессии первичной опухоли, а также регионарных и отдаленных метастазов. У 58 детей произведена нефрэктомия с удалением измененных регионарных лимфатических узлов, а у одного - парциальная резекция почки благодаря регрессии опухоли. Проведение органосохраняющего хирургического вмешательства рекомендовано при молатеральной нефробластоме, без генетической предрасположенности, при соблюдении следующих критериев [10,19-21]:

- Опухоль, ограниченная одним полюсом почки или расположенная на периферии почки;
- Отсутствие вовлечения в процесс лоханки;

- Отсутствие инвазии в окружающие органы;
- Объем опухоли менее 300 мл на момент постановки диагноза (риск наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов около 2%);
- Отсутствие тромба в почечной или поллой венах;
- Отсутствие мультифокального характера опухоли;
- Необходимо сохранить не менее 66% почечной паренхимы после резекции опухоли для исключения гиперперфузии.

Дальнейшая лечебная тактика завесила от послеоперационного стадирования и гистологического варианта опухоли, по которому пациенты распределялись на группы низкого, промежуточного и высокого риска.

#### **Классификация послеоперационного стадирования, предложенная SIOP.**

##### **Стадия I:**

а) опухоль ограничена почкой или окружена псевдокапсулой, не выходящей за пределы капсулы почки, и может быть полностью удалена;

- б) опухоль может выходить в полость таза и пролабировать в мочеточник, не прорастая его стенки;
- в) сосуды в области почечного синуса интактны;
- г) возможна инвазия внутрпочечных сосудов.

Некроз опухоли или изменения после химиотерапии в лоханке почки и/или околопочечной клетчатке не изменяют стадию, если эти изменения полностью резецированы и в краях резекции при гистологическом исследовании не отмечено признаков опухолевого поражения.

##### **Стадия II:**

а) опухоль выходит за пределы капсулы почки и проникает в почечную капсулу и/или околопочечную клетчатку, но может быть радикально удалена;

б) опухоль инфильтрирует почечную лоханку и/или определяется инвазия кровеносных и лимфатических сосудов вне почечной паренхимы, но радикально удалима;

в) опухоль инфильтрирует смежные органы или нижнюю полую вену, но может быть радикально удалима.

##### **Стадия III:**

а) не полностью удалённая опухоль, наличие опухолевых клеток по краю резекции (макроскопическое или микроскопическое наличие опухоли после хирургического лечения);

б) вовлечение любых брюшных лимфатических узлов;

в) разрыв опухоли до-или во время операции (независимо от других критериев стадирования);

г) проникновение опухоли в брюшную полость;

д) обсеменение опухолью брюшной полости;

е) наличие опухолевых тромбов в сосудах по краю резекции или мочеточнике, рассечённые или

удалённые хирургом частями;

ж) открытая биопсия опухоли до начала лечения.

Некроз опухоли или химиотерапевтические изменения в лимфатических узлах или в краях резекции опухоли расцениваются как доказательство наличия опухоли с микроскопическими остатками, поэтому выставляется III стадия заболевания (вероятность наличия опухолевой жизнеспособной ткани в краях резекции или смежных лимфатических узлах).

**Стадия IV:** Гематогенные метастазы (лёгкие, печень, кости, мозг и др.) или метастазы в отдалённые лимфатические узлы (вне брюшной и тазовой полостей).

##### **Стадия V: Двусторонняя НБ**

#### **Группы риска (согласно гистологическому варианту опухоли).**

**Низкий риск:** 1) мезобластическая нефрома; 2) кистозная частично дифференцированная НБ; 3) полностью некротизированная НБ.

**Промежуточный риск:** 1) эпителиальный тип; 2) стромальный тип; 3) смешанный тип; 4) регрессивный тип; 5) фокальная анаплазия.

**Высокий риск:** 1) бластемный тип; 2) диффузная анаплазия; 3) светлоклеточная саркома почки; 4) рабдоидная опухоль почки.

**В случае нефрэктомии на первом этапе лечения** (кистозный тип строения НБ, угроза разрыва опухоли и подозрение на такового и др.) группы риска определяются следующим образом:

**Низкий риск:** 1) мезобластическая нефрома; 2) кистозная частично дифференцированная НБ.

**Средний риск:** 1) НБ без анаплазии и ее варианты; 2) НБ с фокальной анаплазией.

**Высокий риск:** 1) диффузная анаплазия; 2) светлоклеточная саркома почки; 3) рабдоидная опухоль почки.

При первой стадии в группе низкого риска послеоперационное лечение не проводится. В остальных случаях проводится послеоперационная химиотерапия в зависимости от группы риска и стадии процесса (Рис 3, 4, 5, 6).

При IV стадия НБ лечебная тактика зависит кроме риска по гистологическому варианту, еще от степени регрессии метастазов (как правило, в легких), их размеров и количества. Клинический подход здесь индивидуален: удаление метастазов и/или тотальное облучение легких в дозе 12 Гр на фоне продолжения химиотерапии.

Тактика терапии двухсторонней нефробластомы (стадия V) базируется на 3 пунктах:

1. Предоперационная химиотерапия для уменьшения опухолевого объема насколько это возможно;

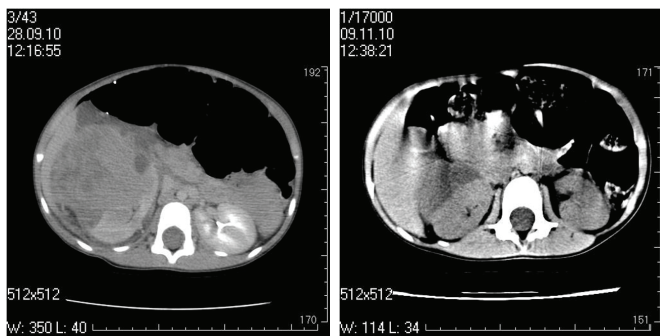
2. Органосохраняющая операция, насколько возможно;



казатели выживаемости пациентов оценивали по методу Каплана–Мейера, различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового теста. Оценивали пятилетнюю общую выживаемость (OS) и бессобытийную выживаемость (EFS) от момента начала лечения до момента появления рецидива болезни.

Предоперационная химиотерапия привела к выраженной регрессии опухолевой массы, что создала благоприятные условия для выполнения хирургической операции.

Как свидетельствует наш опыт, опухоль не только уменьшается в размерах, но и уменьшается компрессия на крупные сосуды и смежные органы, а также не редко исчезают опухолевые тромбы в почечной вене. Интраоперационного разрыва опухоли, так же как значимой кровопотери не было отмечено. Вышеуказанные интраоперационные осложнения нередко встречаются при терапевтическом подходе NWTS, где лечение обычно начинается с нефрэктомии с последующей химиотерапией [14]. У 58 больных выполнена нефрэктомия, а у одного - парциальная резекция почки. Послеоперационных осложнений также не наблюдались.

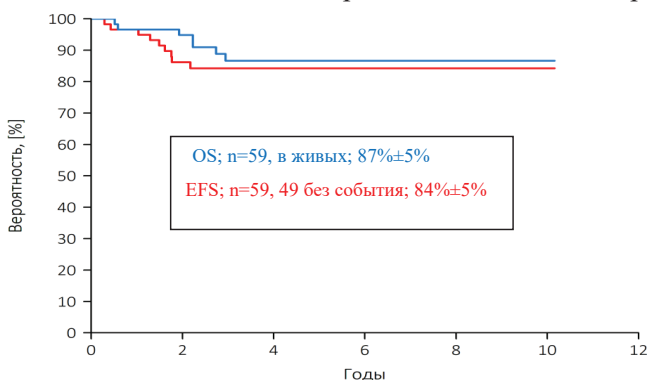


До лечения После химиотерапии

**Рис.7.** Выраженная регрессия НБ при проведении предоперационной химиотерапии

При проведении послеоперационной химиотерапии, в 26 случаях наблюдалась транзиторная нейтропения без серьезных осложнений.

Результаты проведенного нами наблюдения показали, что за указанный период из 59 пролеченных детей с НБ 52 живы без признаков болезни. Умер-



**Рис.8.** Общая (OS) и бессобытийная выживаемость (EFS) всех детей с нефробластомой

ли от прогрессирования опухоли 7 детей, у которых имелись III-IV стадии заболевания. Общая и безрецидивная выживаемость всех детей (n=59) составила  $87\% \pm 5\%$  и  $85\% \pm 5\%$ , соответственно (Рис. 8).

За время наблюдения (9 лет) рецидивы наблюдались у 8 детей.

Трудной задачей является лечение больных с рецидивными формами нефробластомы. Оптимальная лечебная тактика до сих пор не разработана. Используются комбинации химиопрепаратов: ифосфамид + этопозид+ карбоплатин (ICE), этопозид+ карбоплатин, этопозид+ циклофосфан и т.д.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о высокой эффективности протоколов SIOP-2001 и UMBRELLA при лечении нефробластомы у детей, и заслуживает его дальнейшего широкого применения.

Современный терапевтический подход позволяет улучшить результаты лечения у больных с неблагоприятными формами нефробластомы. Полученные нами результаты не уступают европейским данным.

**Ключевые слова:** нефробластома у детей, протоколы лечения SIOP-2001 and UMBRELLA, результаты лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Pinkerton C., Plowman P. Paediatric Oncology. London: Chapman & Hall, Medical., 1997.
2. Davidoff A. Wilms' tumor. // Current Opinion in Pediatrics. Curr. Opin. Pediatr., 2009, v. 21, № 3, p. 357–364.
3. Rivera M., Haber D. Wilms' tumour: Connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. // Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group., 2005, v.5, № 9, p.699-712.
4. Buckley K. Pediatric genitourinary tumors. // Curr. Opin. Oncol., 2011, v.23, №3, p.297-302.
5. Beckwith J., Kiviat N., Bonadio J. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. // Fetal Pediatr. Pathol. Informa Healthcare, 1990, v.10, №1-2. p.1–36.
6. Breslow N. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in 60 the pathogenesis of Wilms' tumor. // Pediatr. Blood & Cancer. 2006, v.47, № 3, p.260–267.
7. Gadd S. A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms' tumor. // Nat. Genet. Nature Publishing Group., 2017, v.49, №10, p.1487–1494.
8. Szychot E., Apps J., Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. // Transl. Pediatr. AME Publications., 2014, v.3, № 1, p.12-24.
9. Szychot E., Brodkiewicz A., Pritchard-Jones K. Review of Current Approaches to the Management of Wilms' Tumor. // Int. J. Clin. Rev. Remedica Medical Education and Publishing, 2012, №3, p.260–267.
10. Kieran K., Ehrlich P. Current surgical standards of care in Wilms tumor. // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier Inc., 2016, v.34, №1, p.13–23.
11. Fuchs J., Kienecker K., Furtwängler R et al. Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral Wilms' tumor: A report from the SIOP 93-01. // Ann. Surg., 2009, v.249, № 4, p.666–671.
12. Elgandy A. National Survey on the Management of Wilms' Tumor. // J. Pediatr. Hematol. Oncol, 2019, v.41, №4, p.280–

- 285.
13. Walker J. Factors affecting lymph node sampling patterns and the impact on survival of lymph node density in patients with Wilms' tumor: a Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) database review // *J. Pediatr. Urol*, 2019.
  14. Bhatnagar S. Management of Wilms' tumor. NWTSG vs SIOP. // *J. Indian Assoc Pediatric Surg*, 2009, v.14, №1, p.6-14.
  15. Tournade F., Com-Nougu C., Vote P., Lemerle J. et al. Results of the International Society of Pediatric Oncology 6 Wilms' tumor trial and study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. // *Journal of Clinical Oncology.*, 1993, v.11, №6, p.1014-1023.
  16. Green D.M. Wilms' Tumor / Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children. Springer US, 1985, p.129-186.
  17. Sandoval J., Malkas L., Hickey R. Clinical significance of serum biomarkers in pediatric solid mediastinal and abdominal tumors // *Int. J. Mol. Sci. MDPI AG*, 2012, v.13, №1, p.1126-1153.
  18. Magee F. Neural differentiation in Wilms' tumor. // *Hum. Pathol*, 1987, v.18, №1, p.33-37.
  19. Alkazemi M. Partial and radical nephrectomy in children, adolescents, and young adults: Equivalent readmissions and postoperative complications. // *J. Pediatr. Surg.*, 2019, v.54, №11, p.2343-2347.
  20. Kieran K. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms' tumor. // *J. Pediatr. Surg. J Pediatr Surg*, 2014, v.49, №1, p.149-153.
  21. Godzinski J. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials. // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 2014, v. 20, №1, p.16-20.

# ВЛИЯНИЕ МЕСТНОЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА НА РАКОВО-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ

Э.Ш. Халилов

Национальный центр онкологии, г. Баку

2' 2022

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

## IMPACT OF THE LOCALLY ADVANCED TUMOR PROCESS ON CANCER-SPECIFIC SURVIVAL IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA AFTER NEPHRECTOMY

E. Khalilov

Surgery remains the most effective treatment for kidney cancer patients. Unlike a localized process, locally advanced tumor process beyond the renal tissue entails a high risk of progression and recurrence, which is associated with low survival after surgery. In addition, extended operations for locally advanced kidney cancer with a wide tissue excision, especially when the tumor grows into neighboring organs, carries the risk of intra- and postoperative complications. Thus, a certain group of patients with locally advanced kidney cancer will not benefit from surgical treatment. Knowledge of data on the results of treatment after nephrectomy, depending on the local prevalence of the primary process, will allow the distribution of patients into risk groups for survival after nephrectomy.

**Keywords:** locally advanced kidney cancer, cancer-specific survival, radical nephrectomy

Цель исследования: Оценить эффективность выполнения нефрэктомии у больных почечно-клеточным раком в зависимости от местного распространения опухолевого процесса в соседние органы и ткани.

**Введение:** Почечно-клеточная карцинома (ПКР) является наиболее летальным из урологических злокачественных новообразований. По данным канцер-регистра

го числа онкологических больных), тогда как в 2012 году было зарегистрировано всего 135 случая.

Показатель смертности от ПКР остается высокой. За 2020 год от прогрессирования заболевания умерло 180 пациентов (1,7% от общего числа умерших онкологических больных), тогда как в 2012 году было зарегистрировано 92 случая смерти. В Азербайджанской Республике, при распределении вновь выявленных случаев ПКР по стадиям, отмечается

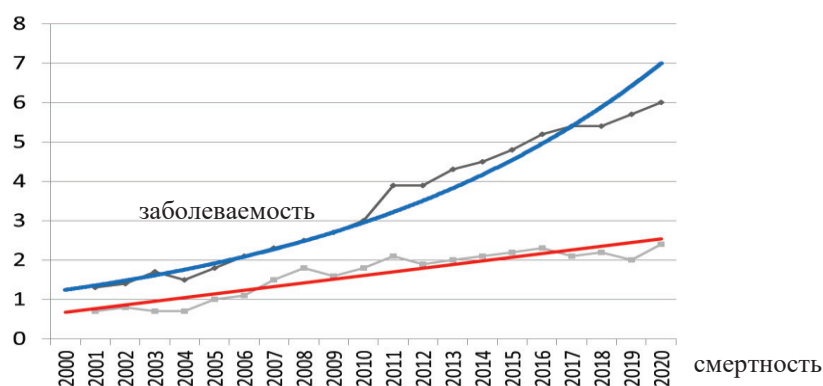


Рисунок 1. Динамика заболеваемости и смертности от РП в Азербайджанской Республике за 2000-2020 гг.

Азербайджана за 2020 год, ПКР в республике занимает 19 место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями и 17 место в структуре смертности [1]. Отмечается тенденция к увеличению числа случаев ПКР за последнее десятилетие. Общее количество вновь выявленных случаев ПКР за 2020 год составило 308 человек (1,9% от обще-

ежегодное увеличение числа больных локализованным раком (33% в 2012 г. и 42,7% в 2020 г.) и снижение количества пациентов с IV стадией заболевания с 25% в 2012 г. до 20,7% в 2020 г. (Рис.1). При этом относительная доля больных местно-распространенным РП остается примерно одинаковой (36% в 2012 г. и 35,1% в 2020 г.).

Хотя широкое применение абдоминальной визуализации привело к диагностике более чем в половине случаях опухолей I стадии, [2] частота встречаемости pT4 опухолей, по данным крупных ретроспективных исследований, варьирует между 5-15% [3].

К местно-распространенному раку почки относятся опухоли с инвазией процесса на любые из нижеперечисленных структур: почечную или нижнюю полую вену, периренальный жир, жировую клетчатку синуса почки, регионарные лимфатические узлы, а также при прорастании фасции Герота с или без вовлечения соседних органов (кишечника, селезенки, печени, ипсилатерального надпочечника, поджелудочной железы, диафрагмы).

Эта подгруппа пациентов демонстрирует неблагоприятные исходы болезни с 5-летней раково-специфической выживаемостью (PCB) равной 20-30% и расчетной 10-летней - 12% [4, 5]. Предварительная агрессивная хирургия остается стандартом лечения локализованного и местно-распространенного ПКР. Тем не менее, опухоли с поражением соседних органов представляют собой сложный сценарий даже для опытных хирургов. Эти опухоли часто ассоциируются с агрессивными особенностями, такими как степень злокачественности опухоли 3/4 по Фурману, наличие саркоматоидной дедифференцировки и лимфоваскулярной инвазии.

Хотя в ряде исследований показаны многообещающие результаты сочетания неoadъювантной терапии с последующим хирургическим вмеша-

тельством на отдаленные результаты у больных с обширным местным опухолевым процессом [6, 7], патоморфологические признаки свойственные данной категории пациентов в конечном итоге приводят к изначально агрессивному поведению опухолевого процесса с инвазией в соседние органы, что потенциально может привести к «нерезектабельному» заболению, несмотря на лучшие доступные таргетные методы лечения.

Решение об операции при больших местно-распространенных опухолях часто бывает трудным и спорным, учитывая неблагоприятный долгосрочный прогноз. Некоторые считают, что риски радикальной нефрэктомии (РН) со сложной резекцией соседних органов не оправдывают небольшой потенциальной пользы. Кроме того, оптимальная роль и сроки РН с резекцией смежных органов у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом остаются спорными [8, 9].

**Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили данные о 214 пациентах с патоморфологически доказанным местно-распространенным ПКР, которым в период с 1995 по 2017 г. включительно в Национальном центре онкологии выполнена открытая РН. Критериями исключения из исследования являлись: наличие в анамнезе второго злокачественного новообразования, отдаленных метастазов при дооперационном обследовании и пациенты с отсутствием данных о последующих наблюдениях. Из анализа PCB были исключены пациенты (5 человек) с наличием других злокачествен-

Таблица 1. Характеристика группы пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение	%
<b>Количество пациентов</b>	209	100,0
<b>Медиана возраста, лет (квартильный диапазон)</b>	55 (48–60)	
<b>pT:</b>		
T3a	169	81,8
T3b	5	1,4
T4	35	16,8
<b>Стадия болезни pTNM:</b>		
T3aNxM0	93	44,5
T3aN0M0	34	16,3
T3aN1M0	42	20,1
T3bNxM0	2	0,9
T3bN0M0	1	0,4
T3bN1M0	2	0,9
T4NxM0	10	5,0
T4N0M0	8	3,8
T4N1M0	17	8,1
<b>Инвазия в:</b>		
паранефральную клетчатку	111	53,1
жировая клетчатка синуса почки	21	10,0
почечную вену	37	17,7
нижнюю полую вену	5	2,4
надпочечник	25	12,0
печень	6	2,9
ободочную кишку	4	1,9



Таблица 2. Показатели РСВ в зависимости от местной распространенности опухолевого процесса

Местная распространенность опухолевого процесса	PCB±SE, %				
	1-летняя	2-летняя	3-летняя	5-летняя	7-летняя
Паранефральная клетчатка	97,1±1,7	83,5±3,7	70,9±4,5	58,8±4,9	48,6±5,0
почечно-лоханочная система	75,0±9,7	75,0±9,7	65,0±10,7	65,0±10,7	65,0±10,7
почечная вена	89,2±5,1	62,2±8,0	40,5±8,1	40,5±8,1	30,4±7,9
нижняя полая вена	66,7±2,7	-	-	-	-
надпочечник	79,2±8,3	66,7±9,6	50,0±10,2	35,1±10,3	35,1±10,3
печень	66,7±1,9	33,3±1,9	-	-	-
ободочная кишка	50,0±2,5	50,0±2,5	50,0±2,5	25,0±2,1	-

ных новообразований, способных привести к смерти больного (кроме базалиомы, рака кожи и рака мочевого пузыря I стадии).

Таким образом, в настоящее исследование включены 209 пациентов, общая характеристика которых представлена в таблице 1.

Определение местной распространенности опухоли до операции производилось на основании данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости, а также компьютерной томографии органов грудной клетки.

При отсутствии данных за позитивные регионарные лимфоузлы и отдаленные метастазы, пациентам выполнялась стандартная РН без или с удалением регионарных лимфатических узлов. При расположении опухоли в верхнем полюсе почки, выполнялась РН в сочетании с удалением ипсилатерального надпочечника, при инвазии опухоли в ободочную кишку – с гемиколэктомией, а при инвазии в печень – с резекцией печени.

Решение о необходимости удаления регионарных лимфатических узлов принималась хирургом, выполняющим оперативное вмешательство в объеме стандартной или расширенной лимфодиссекции.

Выживаемость до клинического прогрессирования определялась как время от оперативного вмешательства до клинической диагностики местного рецидива, отдаленных метастазов либо смерти от ПКР. Выживаемость до прогрессирования изучена по данным амбулаторного наблюдения пациентов. Изучены чувствительность и специфичность радиологических методов в оценки местной распространенности опухолевого процесса.

Расчет выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера с использованием программного комплекса SPSS statistics 22.0

**Результаты:** Медиана времени наблюдения при анализе РСВ составила 48,0 мес. (от 24 до 121 мес.). В течение этого периода умерло 130 пациентов. Среднее время выживаемости составило 69,5±8,0 мес. Показатели РСВ в зависимости от местной распространенности процесса статистически отличались ( $p=0,001$ ) и представлены в таблице 2.

Установлено, что отдаленные результаты хирургического лечения больных местно-распространенным ПКР зависит от инвазии опухолью соседних тканей, характеризующих местную распространенность опухолевого процесса (рисунок 2).

В зависимости от инвазии опухоли в соседние

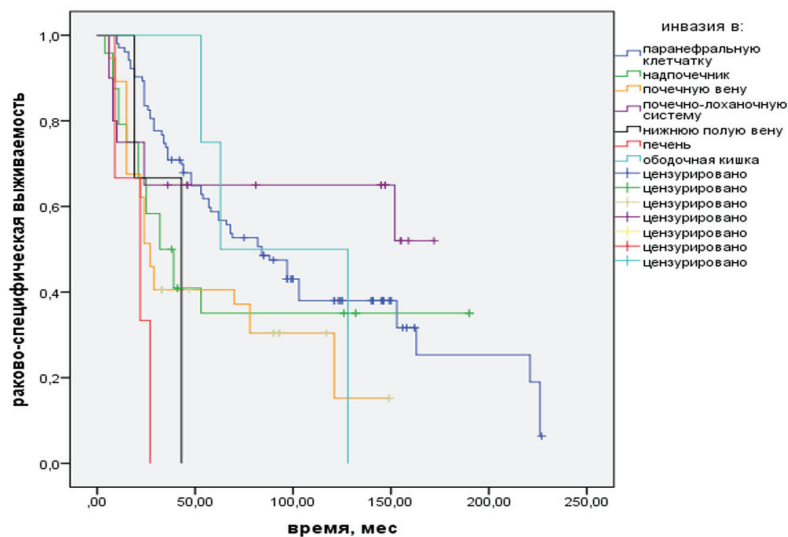


Рисунок 2. Зависимость РСВ у пациентов с местно-распространенным ПКР после РН от степени инвазии опухолью соседних тканей ( $p_{\text{Log-Rank}} = 0,01$ )

органы, пациенты были распределены на группы риска, отличающимися показателями РСВ: благоприятного, средне-благоприятного, средне-неблагоприятного и высокого (рисунок 3).

В группу благоприятного риска вошли пациенты с распространением опухоли в паранефральную клетчатку или почечно-лоханочную систему со средним значением РСВ равной  $113,2 \pm 8,5$  мес. В группу средне-благоприятного риска вошли пациенты с инвазией опухоли в ободочную кишку или надпочечник со средней величиной РСВ равной  $72,3 \pm 14,2$  мес. В группу средне-неблагоприятного риска вошли пациенты с инвазией опухоли в почечную вену и нижнюю полую вену со средней величиной РСВ равной  $58,5 \pm 8,8$  мес. Пациенты с инвазией опухоли в печеночную ткань имели самое низкое значение РСВ -  $25,2 \pm 4,6$  мес. и были распределены в группу высокого риска.

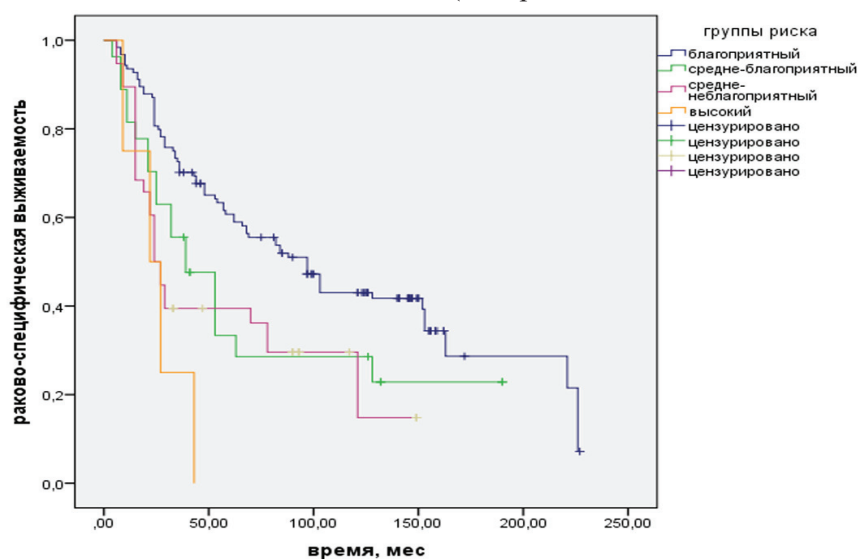


Рисунок 3. РСВ у пациентов с местно-распространенным ПКР после РН в зависимости от группы риска ( $p_{\text{Log-Rank}} = 0,01$ )

Чувствительность и специфичность радиологических методов в диагностики местно-распространенного процесса составили 81,1% и 75,2% соответственно. Из 206 пациентов, которым в дооперационном периоде установлен локальный ПКР, патоморфологически имели в 51 случае местно-распространенный процесс, а из 196 пациентов с клинически сT3-4 опухолью в 37 случаях выявлено патоморфологически локализованный ПКР. Чувствительность и специфичность радиологических методов в диагностики pT4 опухолей составило 57,1% и 95,8% соответственно.

**Обсуждение:** Исторически сложилось, что пациенты ПКР с поражением соседних органов считались неоперабельными и неизлечимыми. Однако, внедрение таргетной терапии [8, 10] с их потенциалом задерживать прогрессирование опухоли, позволило рассматривать хирургическое лечение таких

пациентов как жизнеспособный вариант.

В настоящее время хирургическое удаление первичной опухоли остается основным методом лечения пациентов ПКР [11, 12]. Несмотря на низкий уровень встречаемости таких пациентов, именно хирургическое лечение позволяет увеличить их уровень выживаемости. Так в исследовании Caritanió U. и коллег, 310 пациентов с ПКР и клинически сT4NxM0 распространенностью опухолевого процесса, с целью оценки эффективности хирургического лечения, были распределены на 2 группы: с (79,4%) или без (20,6%) хирургического вмешательства. Авторы пришли к выводу, что пациенты с pT4 опухолью имеют 42-месячный выигрыш в выживаемости после нефрэктомии по сравнению с теми, кто не подвергался оперативному вмешательству. Однако, при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах, медиана выживаемости между группами не отличалась (9,3 против 9,1 месяцев, соответственно,  $p=0.9$ ) [13].

Нет сообщений о рандомизированных контролируемых исследованиях при прорастании опухоли в соседние органы. Тем не менее, крупные центры, в том числе Мемориальный онкологический центр Слоуна-Кеттеринга (MSKCC) и онкологический центр Андерсона (MDACC), представили ретроспективные данные о результатах нефрэктомии при местно-распространенном раке (pT3/T4) [14]. В исследовании MSKCC, за период наблюдения в течение 13 месяцев частота рецидивов составила 76%, а смертность — 90% ( $n=36$ ). Между тем, MDACC исследование сообщила о частоте рецидивов 83% при медиане наблюдения 32 месяца ( $n=30$ ). Вышеуказанные исследования не установили существенного преимущества в выживаемости после нефрэктомии у пациентов местно-распространенным раком почки [15]. Следовательно, пациенты, которым планируется выполнение оперативного вмешательства, нужда-

ются в тщательном консультировании по поводу общего прогноза заболевания и рисков операции.

Решение о необходимости выполнения оперативного вмешательства, во многом основывается на результатах рентгенографического изображения, которое чаще превосходит патоморфологические данные. В настоящее время точная предоперационная идентификация пациентов с заболеванием pT4 остается сложной задачей. Прогноз для пациентов с распространенным ПКР и поражением соседних органов или структур чрезвычайно неблагоприятный и аналогична пациентам с метастатическим заболеванием. Оценка клинической распространенности опухолевого процесса в соседние органы по данным радиологических методов остается малоэффективной. В связи с забрюшинным расположением почки и естественного защитного барьера фасцией Герота, опухоли почки чаще сдавливают соседние органы, чем непосредственно инвазируют их [16]. Большие почечные образования часто вызывают реактивную десмоплазию, имитируя болезнь pT4 [17]. В большинстве случаев, клинически определяемая инвазия опухоли в соседние органы, не подтверждалась во время окончательной патоморфологической оценки.

Margulis V. и соавторы продемонстрировали, что пациенты у которых на предоперационной визуализации предполагалось поражение соседних органов, на самом деле в 60% случаев были переоценены. Только у 12 из 30 пациентов (40%) на самом деле было истинное поражение pT4 в соседней структуре или органе [14]. В нашем исследовании эффективность радиологических методов также оказалась низкой – 57,1%. Из 35 случаев с клинически установленным T4 опухолью, истинное прорастание в соседние органы патоморфологически было подтверждено только в 20 случаях.

Распространение опухоли в соседние органы считается одним из наиболее неблагоприятным фактором плохого исхода хирургического лечения. Эта группа пациентов демонстрирует низкие результаты 5-летней выживаемости - 20-30%. Согласно TNM классификации 2017 года, вследствие плохого исхода заболевания пациентов с распространением опухолевого процесса за пределы фасции Героты, данная категория, как и пациенты с отдаленными метастазами, оцениваются одинаково – как IV стадия. Опухоли с поражением соседних органов часто сочетаются с агрессивными признаками, такими как степень Фурмана 3/4, наличием лимфососудистой инвазии, саркоматоидной дифференцировки и высокого процента некроза в опухоли [18].

Karellas M. и коллеги, проанализировали результаты лечения 38 пациентов с местно-распространенным ПКР, где основную массу (68%) составили пациенты с инвазией в соседние органы. Средний размер опухоли составил 11 (диапазон 8-14) см. Четырнадцать пациентов (37%) имели положительный

хирургический край. Наиболее частым резецируемым органом была печень (n=10). В конечном итоге, от прогрессирования заболевания умерло 34 из 38 пациента (90%). Медиана послеоперационной выживаемости составила 11,7 месяцев. Статус хирургического края оказался единственным статистически значимым фактором рецидивирования и выживаемости (p=0,006) [19]. Наше исследование также подтвердило наихудшую выживаемость пациентов в группе местно-распространенного ПКР при инвазии опухоли в печень (n=6). Двухлетняя РСВ после нефрэктомии составило всего 33,3±1,9. Мы распределили данную категорию пациентов в группу с наиболее неблагоприятным исходом заболевания. В случаях поражения печени частичная гепатэктомия дает больше шансов на выживание; поэтому для достижения благоприятного исхода необходима полная резекция с четким хирургическим краем. Однако в случае большой объемной гемигепатэктомии частота печеночной недостаточности, как сообщается, относительно высока при отсутствии предоперационных манипуляций для сохранения объема и функции печени [20]. В нашем исследовании всем пациентам с подозрением на инвазию в печень выполнена резекция печени с патоморфологически доказанными отрицательными хирургическими краями, однако учитывая высокую агрессивную патоморфологическую особенность опухолей, у данных больных в раннем периоде развивается прогрессирование болезни в виде отдаленных метастазов.

Вовлечение ипсилатерального надпочечника в опухолевый процесс, оцениваемого как T4 распространенность первичной опухоли, многие авторы ассоциируют с наиболее худшими результатами выживаемости. В двух крупных исследованиях, частота поражения ипсилатерального надпочечников составила 5.5% и 5.7% [21, 22]. Авторы оценили потенциальные предикторы поражения надпочечников и обнаружили, что в 89% случаев поражение надпочечников имело место, когда опухоль почки находилась в верхнем полюсе или была многоочаговой. Кроме того, поражение почечной вены установлен предиктором высокой вероятности распространения опухоли на ипсилатеральный надпочечник. При мультивариантном анализе исследования Ito K. и коллег, определены следующие предикторы ипсилатерального поражения надпочечников: размер опухоли более 5,5 см, клиническая стадия T3-4 и наличие лимфатических или отдаленных метастазов [23]. В исследовании, проведенного Siemer S. и коллег на 1010 пациентах, перенесших нефрэктомия с рутинным удалением ипсилатерального надпочечника, поражения надпочечника встречалась преимущественно у пациентов с pT3-4 размером первичной опухоли (82%) и частотой в 5.5%. Пятилетняя выживаемость у пациентов с и без удаления надпочечника статистически не отличалась (75% против 73% соответствен-

но) [21]. Авторы пришли к выводу, что адrenaлэктомия вовремя нефрэктомии вероятнее всего принесет пользу только 2% пациентов с одиночным, ипсилатеральным поражением надпочечников у которых отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы [24]. Частота поражения надпочечника в нашем исследовании составило более высокий процент, равной 12%. Мы не установили высокий риск влияния поражения надпочечника на исходы выживаемости, а полученные статистические результаты позволили распределить данную категорию пациентов в группу средне-благоприятного риска со средней величиной РСВ равной  $72,3 \pm 14,2$  мес.

Инвазия периренального жира и жировой клетчатки синуса почки также считаются признаками местной распространенности процесса и обладают относительно схожими результатами исхода заболевания, а патологическое знание этих результатов имеет важное значение в прогнозировании дальнейшего исхода заболевания. Ретроспективный обзор 1087 пациентов с ПКР показал, что частота поражения пациентов с инвазией в периренальный жир или жировую клетчатку синуса почки составляет примерно 17%, а 5-летняя РСВ - 36%. Однако, наиболее низкой РСВ обладали пациенты при сочетанной инвазии опухоли в периренальный жир и/или жировую клетчатку синуса почки (при медиане 12,5 месяцев, 5-летняя РСВ была аналогичной пациентам со стадией рТ4 и составила 0%) [25]. Хотя некоторые исследования не показали, что инвазия перинерфического жира является независимым прогностическим предиктором [26, 27], два многоцентровых, крупномасштабных исследования установило, что инвазия периренального жира значительно коррелирует с плохим прогнозом и является независимым прогностическим предиктором низкой РСВ [28, 29]. Размер опухоли более 7 см выявлен значимым фактором периренальной инвазии, а РСВ идентична с пациентами при местной распространенности опухоли [29], тогда как пациенты с размером опухоли менее 7 см имели безрецидивную выживаемость, характерной для рТ2 первичных опухолей, что подтверждается данными о частоте местного рецидивирования: 44% и 15% у пациентов с опухолью  $\leq 7$  и  $> 7$  см. Однако, некоторые данные опровергают эквивалентность исхода болезни при инвазии периренального жира и жировой клетчатки синуса почки. Исследование, проведенное в клинике Мейо, показало, что инвазия жировой клетчатки синуса почки обладает более агрессивным течением заболевания, чем при инвазии периренальной клетчатки, что подтверждается данными 5-летней РСВ: 26% против 51%, соответственно [30]. Мы также не установили значимое различие в выживаемости у пациентов с инвазией в паранерфальную или жировую клетчатку синуса. Данная группа пациентов в независимости от инвазии в паранерфальную или жировую клетчатку

синуса обладали примерно одинаковыми значения РСВ и были распределены в единую группу благоприятного риска со средним значением РСВ равной  $113,2 \pm 8,5$  мес.

Обзор литературы выявил пять зарегистрированных случая первичного ПКР, проникающего в толстую кишку [31-35]. Прорастающий в толстую кишку ПКР обычно выражает агрессивные гистопатологические признаки, такие как саркоматоидная дифференцировка. Во всех пяти случаях гистологически в опухолях присутствовала саркоматоидная дифференцировка. К сожалению, не даны результаты выживаемости этих пациентов. В трех случаях основными жалобами пациентов были наличие тяжести и боли в области проекции почки и транзиторная гематурия. В одном случае причиной обращения в клинику явилось наличие признаков кишечной непроходимости. В нашем исследовании выявлено 4 случая ПКР с инвазией опухоли в ободочную кишку. Всем пациентам выполнена гемиколэктомия. Только в одном случае радиологически установлено подозрение на инвазию в кишку, что подтверждает о низкой точности КТ и МРТ в диагностики рТ4 опухолей. Средний размер опухолей составил 11 (9,0-17) см. Наблюдения за этими больными установило относительно благоприятный исход болезни. Пациенты данной группы вошли в группу средне-благоприятного риска со средней величиной РСВ равной  $72,3 \pm 14,2$  мес.

Выполнение нефрэктомии у пациентов с местным распространением опухолевого процесса должно осуществляться по принципу знания онкологических принципов, включающих широкое иссечение паранерфальной жировой ткани и вовлеченных структур в пределах здоровых тканей, удаления ипсилатерального надпочечника и регионарных лимфатических узлов единым блоком [36-38].

Радикальная резекция при местно-распространенном заболевании требует тщательного отбора пациентов и консультирования. Одновременная резекция пораженных структур с лечебной целью возможна у некоторых пациентов и может дать дополнительные преимущества, включая контроль симптомов и улучшение качества жизни [39, 40].

**Выводы:** Независимо от патологической стадии у значительной части пациентов после радикальной нефрэктомии с удалением пораженных внутренних органов единым блоком ожидается приемлемая заболеваемость и длительная безрецидивная выживаемость. Очевидно, что удаление опухолевого процесса и соседних органов и тканей единым блоком позволит улучшить результаты лечения данной группы больных. Кроме того, знание предикторов рецидивирования и прогрессирования заболевания после РН у больных ПКР высокого риска, позволит оптимизировать показания к хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак почки, раково-специфическая выживаемость, радикальная нефрэктомия.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. The Global Cancer Observatory. // All Rights Reserved. March, 2021.
2. Kane C., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. // *Cancer.*, 2008, v.113, p.78–83.
3. Lam J., Belldegrun A., Pantuck A. Long-term outcomes of the surgical management of renal cell carcinoma. // *World journal of urology.*, 2006, v.24, p.255–266.
4. Kim S., Weight C., Costello B. et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. // *The Journal of urology.*, 2011, v.185, p.2035–2039.
5. Stewart G., Ang W., Laird A. et al. The operative safety and oncological outcomes of laparoscopic nephrectomy for T3 renal cell cancer. // *BJU international.*, 2012, v.110, p.884–890.
6. Ueda K., Noguchi M., Suekane S. et al. Successful treatment of T4 renal cell carcinoma after a neoadjuvant targeted therapy using sunitinib: report of a case. // *The Kurume medical journal.*, 2011, v.58, p.95–98.
7. Rini B., Garcia J., Elson P. et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. // *The Journal of urology.*, 2012, v.187, p.1548–1554.
8. Motzer R., Michaelson M., Rosenberg J. et al. Sunitinib efficacy against advanced renal cell carcinoma. // *The Journal of urology.*, 2007, v.178, p.1883–1887.
9. Flanigan R., Mickisch G., Sylvester R. et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. // *The Journal of urology.*, 2004, v.171, p.1071–1076.
10. Tamaskar I., Garcia J., Elson P., et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. // *The Journal of urology.* 2008, v.179, p.81–86.
11. Jacobsohn K., Wood C. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. // *Semin Oncol.* 2006, v.33, p.576–582.
12. Bellmunt J., Montagut C., Albiol S. et al. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: an update on molecular targeting agents. // *BJU Int.* 2007, v.99, p.274–280.
13. Capitanio U., Perrotte P., Zini L. Nephrectomy improves survival in patients with invasion of adjacent viscera and absence of nodal metastases (stage T4N0 renal cell carcinoma). // *BJU Int.* 2009, v.104, p.795–799.
14. Margulis V., Sánchez-Ortiz R., Tamboli P. et al. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: Experience with aggressive surgical management. // *Cancer.* 2007, v. 109, p.2025–2030.
15. Lam J., Shvarts O., Leppert J. et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. // *J. Urol.* 2005, v.174, p.466–472.
16. Bechtold R., Dyer R., Zagoria R. et al. The perirenal space: relationship of pathologic processes to normal retroperitoneal anatomy. // *Radiographics.* 1996, v.16, p.841–854.
17. Connolly J., Eisner D., Goldman S. et al. Benign retroperitoneal fibrosis and renal cell carcinoma. // *J. Urol.* 1993, p.1535–1537.
18. Sobin L., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors, ed. U.I.U.A. // *Cancer.* 7th edn. 2009.
19. Karellas M., Jang T., Kagiwada M. et al. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. // *BJU international.* 2009, v.103, p.160–164.
20. Gittes R.F. Locally extensive renal cell carcinoma-current surgical management of invasion of vena cava, liver or bowel. // *Prog Clin Biol Res.* 1982, v.100, p.497–507.
21. Siemer S., Lehmann J., Kamradt J. et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. // *J. Urol.* 2004, v.171, p.2155–2159.
22. Tsui K., Shvarts O., Barbaric Z. et al. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. // *J. Urol.* 2000, v.163, p.437–441.
23. Ito K., Nakazawa H., Marumo K. et al. Risk factors for ipsilateral adrenal involvement in renal cell carcinoma. // *Urology* 2008, v.72, p.354–358.
24. Malley R., Godoy G., Kanofsky J. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. // *J. Urol.* 2009, v.18, p.2009–2017.
25. Han K., Bui M., Pantuck A. et al. TNM T3 a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. // *J. Urol.* 2003, v.169, p.899–903.
26. Hirono M., Kobayashi M., Tsushima T. et al. Impacts of clinicopathologic and operative factors on short-term and long-term survival in renal cell carcinoma with venous tumor thrombus extension: a multi-institutional retrospective study in Japan. // *BMC Cancer.* 2013, v.13, p.447.
27. Whitson J.M., Reese A.C., Meng M.V. Population based analysis of survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. // *Urol. Oncol.* 2013, v.31, p.259–263.
28. Martinez J., Huang W., Millan I. et al. Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension. // *Eur. Urol.* 2011, v.59, p.120–127.
29. Tilki D., Nguyen H., Dall'era M. et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. // *Eur. Urol.* 2014, v.66, p.577–583.
30. Thompson R., Leibovich B.C., Chevillat J.C. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? // *J. Urol.* 2005, v.174, p.1218–1221.
31. Paine E., Daram S., Bhajee F. et al. Renal cell carcinoma with direct colonic invasion. // *Endoscopy.* 2012, p.44.
32. Wu M., Liaw C., Chen Y. et al. A giant sarcomatoid renal cell carcinoma. // *Nephrol. Dial Transplant.* 2007, v.22, p.952–953.
33. Pompa D., Carethers J. Occult gastrointestinal bleeding and colonic mass lesion as initial presentation of renal cell carcinoma. // *J. Clin. Gastroenterol.* 2002, v.35, p.410–412.
34. Perez V., Huang G., Musselman P. Lower gastrointestinal bleeding as the initial presenting symptom of renal cell carcinoma. // *Am. J. Gastroenterol.* 1998, v.93, p.2293–2294.
35. Byrnes K., Gerard M. Al Management of colon-involving renal cell carcinoma. // *Urology Annals.* 2021, v.13, p.1–8.
36. Eggner S., Yossepowitch O., Pettus J. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: Predicting survival from time of recurrence. // *J. Clin. Oncol.* 2006, v.24, p.3101–3106.
37. Siemer S., Lehmann J., Kamradt J. et al. Adrenal metastases in 1,635 patients with renal cell carcinoma: Outcome and indication for adrenalectomy. // *J. Urol.* 2004, v.171, p.2155–2159.
38. Whitson J, Harris C., Reese A. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases // *J. Urol.* 2011, v.185, p.161516–161520.
39. MacLennan S., Imamura M., Lapitan M. et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. // *Eur. Urol.* 2012, v.62, p.1097–1117.
40. Clark P., Schover L., Uzzo R. Quality of life and psychological adaptation after surgical treatment for localized renal cell carcinoma: Impact of the amount of remaining renal tissue. // *Urology.* 2001, v.57, p.252–256.

## ALT DODAQ XƏRÇƏNGİNİN MÜALİCƏSİNDƏ REKONSTRUKTİV CƏRRAHIYƏNİN ROLU

M.Ə. Rüstəməzadə

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

### RECONSTRUCTIVE SURGERY OF THE LOWER LIP

M. Rustemzade

Different kinds of reconstruction methods, their selection depending on location of tumour process in the lower lip, applying and results are widely informed in the article.

**Key words:** low lip cancer, reconstruction

Dodaqların rekonstruksiyası cərrah üçün ciddi texniki problemdir, belə ki, dodaqlar üçün orta nahiyəsinin əsas dinamik və estetik mərkəzi hesab olunur. Onların üz-çənə nahiyəsinin estetik balansında, üzün ifadəsində, nitqdə, udmada olan rolu heç bir digər toxuma əvəzediciləri tərəfindən həyata keçirilmir.

Dodaq qüsurları əsasən irsi və infeksiyon xəstəliklər, travmalar, şiş xəstəlikləri nəticəsində əmələ gəlir, bu qüsurlar daha çox dodaqların bədxassəli şişləri zamanı müşahidə olunur.

Dodaqların bədxassəli şişləri histoloji quruluşuna görə mütləq əksəriyyətdə yastıhüceyrəli xərçəngdən ibarət olub ağız boşluğu xərçənginin 25-30%-ni təşkil edir və 90%-ə qədər hallarda alt dodaqda təsadüf edir (1,2,3,4). Alt dodaq xərçəngi (dərinin qeyri-melanom xərçəngi istisna olmaqla) baş və boyunun bədxassəli şişlərinin 5%-ni təşkil edir. Xəstələrin əksəriyyəti yaşı 60-dan yuxarı olan avropoid irqli kişilər, kənd yerlərində yaşayan və ultrabənövşəyi şüaların yüksək təsiri ilə əlaqədar iş mühiti olan insanlardır.

Makroskopik olaraq alt dodağın yastıhüceyrəli xərçəngi qırmızı haşiyəni, dodağın dəri komponentini, dodaq komissurasını, ağız boşluğunun selikli qişasını əhadə edər, həmçinin çənə sümüyünü zədələyə bilər (5,6). Alt dodaq xərçənginin müalicə standartı şişin ablastik kəsilib götürülməsi və qüsurun müxtəlif metodlarla rekonstruksiyasını nəzərdə tutan cərrahi müdaxilədir (7,8).

Hesab olunur ki, alt dodaq xərçənginin cərrahi müalicəsi zamanı adekvat rekonstruktiv yanaşma yaxşı funksional və estetik nəticələri təmin etməlidir və bu qüsurun dodağın uzunluğunun 2/3-dən böyük olan hallarında texniki çətinlik yarada bilər (9,10)

Son 150 il ərzində alt dodaq xərçəngi cərrahiyyəsində dodağın 1/3-ə qədər olan qüsurlarında istifadə edilən V/W kəsiklərdən tutmuş, onun 2/3-dən böyük və hətta total qüsurlarının plastikası üçün istifadə olunan müxtəlif növ dilimlərə qədər 200-dən çox rekonstruktiv texnika təsvir edilmişdir. Lakin, onlardan heç biri ideal və bütün növ qüsurların rekonstruksiyası üçün yetərli

deyildir (11,12,13,14,15).

Alt dodağın rekonstruktiv cərrahiyyəsinin məqsədi funksional olaraq ağız dəliyinə ölçülərinin maksimal dərəcədə saxlanması, oral kompetensiyanın, bərpa edilən dodağın hərəkətiliyinin və hissiyyatının qorunması və yaxşı estetik nəticə əldə edilməsidir (16, 17, 18).

Dodaqların şiş qüsurlarının təsnifatı onların anatomik yerləşməsinə (qırmızı haşiyə, dəri və ya hər ikisi), qalınlığına (hissəvi və ya tam) və dodağın ümumi uzunluğuna nisbətində əsaslanır.

Yuxarıda qeyd edilən yanaşmanı nəzərə alaraq alt dodağın şiş qüsurlarını ancaq qırmızı haşiyənin, alt dodaq dərisinin ( hissəvi qalınlıqlı) qüsurlar; tam qalınlıqlı qüsurlarda isə dodağın ümumi uzunluğunun 1/3-ə qədər, 1/3-dən 2/3-nə qədər və 2/3-dən böyük (total) qüsurlara bölmək olar (19).

Alt dodağın xərçənginə görə aparılan radikal rezeksiyalardan sonra əmələ gələn qüsurların bərpasında “rekonstruksiya pilləkani” ən sadə üsullardan başlayaraq daha mürəkkəb üsullarla tamamlanır.

Alt dodaq qüsurunun birincili bağlanması onun kiçik ölçülü şişlərində ən yetərli rekonstruksiya üsuludur. Rekonstruksiyanın sonrakı üsulu yerli-regionar dilimlərdən istifadədir. Bu üsulun üstünlükləri donor zonanın qüsurlu zonası ilə rənginin uyğunluğu, dilimin formalaşdırılmasının cərrahi texnikasının sadəliyi və rekonstruksiyanın funksional nəticələrinin qənaətbəxş olması üçün innervasiya olunan əzələlərdən istifadədir. Yerli dilimlərin istifadəsinin bir sıra mənfi cəhətləri də vardır ki, bura üz dərisində əlavə kəsiklərin aparılmasının vacibliyi və geniş həcmli qüsurlarda onun bərpası üçün lazımi miqdarda toxumanın olmamasıdır (20).

Distant dilimlər və sərbəst transplantatlar dodaq qüsurlarının rekonstruksiyasında sonrakı plastik materiallar qrupu olub adətən geniş həcmli şiş qüsurlarında istifadə olunur.

Rastgəlmə tezliyinin daha az olması səbəbindən üst dodağın şiş qüsurlarının rekonstruksiyası üsulları alt dodağa nisbətən çox az istifadə olunur. Dodağın şiş qüsurlarının əvvəldə göstərilən təsnifatına əsaslanaraq onun

rekonstruksiyasına müasir yanaşmalar aşağıdakılardan ibarətdir.

**Alt dodağın qırmızı haşiyəsinin qüsurları.** Qırmızı haşiyə alt dodağın ən gözə çarpan nahiyəsidir. Alt dodağın yalnız onunla məhdudlaşan şiş qüsurlarının bərpasının ən çox üstünlük verilən üsulu onun selikli qişasının sadə sürüşdürücü dilimlərdən istifadədir. Bu üsul kifayət etmədikdə digər rekonstruksiya metodlarından istifadə etmək olar. Bura alt dodağın V-Y sürüşdürücü və rotasion dilimləri aiddir. Alt dodağın qırmızı haşiyəsinin nisbətən iri ölçülü qüsurlarının bərpası üçün onun selikli qişasından istifadə yetərli olmadıqda dilin ön nahiyəsindən və ya üst dodaqdan götürülmüş dilimlərdən istifadə edilə bilər (21,22).

**Alt dodaq dərisinin şiş qüsurları.** Bu nahiyənin dərisinin şiş qüsurlarının rekonstruksiyasının ən ideal üsulu ətraf yerli toxumalardan istifadə etməklə birincili bağlanmasıdır. Bu zaman rekonstruksiya üçün dəri və dərialtı piy təbəqəsindən istifadə edilir ki, nəticədə üzün əzələ strukturlarına toxunulmur. Digər tərəfdən alt dodağın dərisinin şiş qüsurlarını buxaqaltı və çənəaltı dilimlərlə bərpa etmək mümkündür. Alt dodağın daha iri ölçülü dəri qüsurlarında melolabial və ya burun-dodaq dilimlərindən istifadə oluna bilər.

Üst dodaq dərisinin qüsurları rotasion və ya transpozision dilimlərlə rekonstruksiya oluna bilər. Lateral əsaslı transpozision dilimlər üst dodağın aşağı nahiyəsinin dərisinin kiçik ölçülü qüsurlarında daha məqsədəuyğun hesab edilir. Qırmızı haşiyəyə bitişik daha iri ölçülü dəri qüsurları isə lateral dilimlərlə bərpa edilə bilər (22).

**Alt dodağı ümumi uzunluğunun 1/3-dən kiçik olan tamqatlı qüsurları.** Dodaqların normal uzunluğu 7 sm-ə yaxındır və ölçüləri 2sm-dən 2.5 sm-ə qədər olan qüsurlar əksər hallarda ideal bərpa oluna bilər. Dodağın tamqatlı qüsurları dəri, əzələ və selikli qişanın bərpasını tələb edir. Dodağın şiş qüsurlarının ölçüsü ümumi uzunluğunun 1/3-dən kiçik olarsa onun birincili bağlanması “dardodaqlığa” və ya aydın nəzərə çarpan mikrostomiya səbəb olmur. Pazvarı və ya V-W şəkilli dilimlərlə birincili bağlanması üst dodağın 1/3-dən, alt dodağınsa 1/2-dən kiçik qüsurlarda mümkün olur. Qüsurun bu dilimlə rekonstruksiyası zamanı V-W kəsiyin planlanması zamanı onun zirvəsi alt dodaq qüsurlarında çənəaltı büküşün, üst dodaq qüsurlarında isə melolabial büküşün hüdudlarından kənara çıxmamalıdır. Bu qrup qüsurlarda rekonstruksiya üçün W –varı kəsikdən istifadə edildikdə əsas məqam kəsiyin aşağı hissəsinə tikişlərin qoyulmasıdır ki, bu da dilimin uc hissəsinin avaskulyar nekrozunun qarşısını alır, eyni zamanda nəzərə almaq lazımdır ki, alt dodağın 1/3-dən kiçik şiş qüsurlarının bərpası aydın nəzərə çarpan mikromastiyaya gətirib çıxarmamalıdır, çünki belə halda ikincili rekonstruktiv əməliyyata ehtiyac yaranır. Digər tərəfdən qeyd edilməlidir ki, W dilimi dodağın orta, V dilimi isə orta xəttədən kənar şiş qüsurlarının bərpasında daha yaxşı funksional və estetik

nəticələri təmin edir.

**Alt dodağın ümumi uzunluğunun 1/3 ilə 2/3-ü arasında olan tamqatlı qüsurları.** Alt dodağı 1/3-dən böyük ölçülü qüsurlarının bərpası onun birincili bağlanmasına nisbətən daha mürəkkəb rekonstruktiv texnikanın istifadəsini tələb edir. Alt dodağın 1/3 –i ilə 2/3-si arasında olan qüsurların bərpası üçün lokal dilimlər ən optimal rekonstruktiv variant hesab edilir (23).

“Pilləkənvari” texnika bu növ qüsurlarda yaxşı funksional və estetik nəticəni təmin edən üsullardan biridir. Bu texnikadan alt dodağın orta xətti boyu bir və iki tərəfli qüsurlarında sərbəst və ya digər dilimlərlə kombinasiyada istifadə oluna bilər. Bu ölçülü qüsurların bərpası üçün digər iki əsas rekonstruksiya üsulu transoral Abbe-Estlander və rotasion Gilloes və Karapandzic metodlarıdır. Müalicənin planlaşdırılması zamanı xəstə və qüsür ilə əlaqədar bir sıra amillər nəzərə alınmalıdır. Bura xəstənin yaşı, əvvəllər aparılmış müalicə, dişlərin olub olmaması (protezləşmənin vacibliyi), qüsurun alt dodağın subvahidləri daxil edilməklə ölçüsü, toxumaların turqorluq dərəcəsi və s. aiddir.

Hakosoko və Langstein fikrincə alt dodağın 1/3-dən 2/3-sinə qədər olan qüsurlarda ağız bucağı qüsura daxil olduğu təqdirdə rekonstruksiya üçün Karapandzic dilimindən ilkin, Estlander dilimindən isə ikincili seçim üsulu kimi istifadə edilə bilər. Ağız bucağı qüsür zonasına daxil olmadığı təqdirdə rekonstruksiya Karapandzic və ya Abbe dilimi ilə icra edilə bilər. Sood. et.al (24) 2011-ci ildə alt dodağın iri ölçülü qüsurlarının bərpası üçün genişləndirilmiş Karapandzic diliminin mexaniki təsvirini vermiş və onu adi Karapandzic dilimlərinə və mikrocerrahi sərbəst dilimlərə alternativ kimi dəyərləndirmişdir.

Abbe dilimindən ağızın kommissurasından daxilə yerləşən alt dodaq qüsurlarında istifadə edilir. Abbe dilimindən istifadə zamanı dilimin qidalanan ayaqcığı 2-3 həftədən sonra kəsilir. Bu dilimdən istifadə nəticəsində alt və üst dodaqların uyğun proporsiyasını əldə etmək mümkündür. Üsulun əsas çatışmayan cəhətlərinə rekonstruksiyanın ikiqatlı olması, əməliyyat zonasında qırmızı haşiyəyə qədər uzanan paralel çarıqların qalması və vizual olaraq “yarıq dodaq” görünüşünün yaranmasıdır (25).

Alt dodağın 1/3-i ilə 2/3-si arasında olan qüsurların rekonstruksiyasında Estlander dilimin qüsür zonasına ağız bucağının da daxil olduğu hallarda geniş istifadə edilir (26). Bu üsul özündə tam (3 qatlı) dilimi xarakterizə edib labial arteriya üzərində formalaşdırılır. Formalaşdırılan dilim 1800 altında döndərilərək alt dodaq qüsurlarına tikilir. Bu rekonstruktiv texnika vasitəsilə həm üst, həm də alt dodaq şiş qüsurlarının bərpası mümkündür. Bu rekonstruktiv dilimdən istifadə zamanı bir sıra hallarda ağız bucağının “kütlənməsi” səbəbindən estetik nəticələrin yaxşılaşdırılması üçün komissuroplastikaya ehtiyac yaranır. Estlander, həmçinin Abbe dilimlərinin çatışmayan cəhətlərindən biri onların de-

nervasiyasıdır. Sensor funksiyaların bərpası bir-neçə ay çəkir, ağrı, təmas və yerli temperatur hissiyatlarının yuxarıda qeyd edilən ardıcılıqla normallaşması ilə tamamlanır. Müəyyən hallarda dilimin hiperhəssaslığı müşahidə edilir ki, bu da bir ilin sonuna kimi nəzərə çarpmayacaq dərəcəyə qədər azalır.

Gillies dilimi alt dodağın orta və iri şiş qüsurlarının rekonstruksiyasında istifadə olunan rotasion dilimdir. Bu dilim Estlander texnikasının davamı kimi də qəbul edilə bilər. Gillies dilimindən istifadə adətən ağız bucağının anatomik konfigurasiyasının pozulmasına gətirib çıxardır ki, bu zaman ikincili rekonstruksiyaya (komissuroplastika) ehtiyac yaranır. Digər tərəfdən bu dilimin formalaşdırılması toxumaların 3 qatlı (dəri, əzələ, selikli qişə) kəsilməsi ilə həyata keçirilir ki, bu da rekonstruksiyanın funksional nəticələrinin pisləşməsinə gətirib çıxarır. Bu nöqtəyi nəzərdən alt dodağın şiş qüsurlarının rekonstruksiyasının sonrakı etapında bu dilim Karapandzic modifikasiyasında istifadə edilməyə başlandı.

Karapandzic dilimi 1974-cü ildə təsvir edilmişdir və özündə yuxarı ayaqcıqlı iki aypara burun-dodaq dilimlərindən istifadəni nəzərdə tutur. Bu dilimdən istifadə dodağın hərəkətliyini və yüksək səviyyəli oral kompetensiyanı təmin edir. Karapandzic dilimi ilə rekonstruksiyanın üstün cəhətlərindən biri dodağın həssaslığının və hərəkətliyinin təmin edilməsidir ki, onun tərkibinə daxil olan ağızın dairəvi əzələsi və ətraf yumşaq toxuma strukturları arasındakı damar-sinir dəstinin saxlanması hesabına əldə edilir (27).

Karapandzic üsulu ilə rekonstruksiyanın digər üstün cəhəti əməliyyatın birtəpəli olmasıdır. Bu dilimin çatışmayan cəhətinə ondan istifadəni müəyyən hallarında mikrostomiyanın müşahidə edilməsidir ki, bu zaman komissuroplastikaya ehtiyac duyulur.

**Dodağın total (subtotal) qüsurları.** Alt dodağın şiş qüsurları onun 80%-dən çoxunu əhatə edərsə bərpa texniki cəhətdən daha çətin olur. Baxmayaraq ki, dodağın total rekonstruksiyası üçün bir sıra üsullar təklif edilmişdir optimal nəticənin alınması hələ də müəyyən çətinliklərlə üzləşir (28,29). Bu qrup qüsurların rekonstruksiyası üçün sərbəst lokal (Bernard-Webstar, Mc.Gregor, Nakajima, Karapandzic texnikaları), regional (submental dəri-əzələ, böyük döş dəri-əzələ, deltopektoral və supraklavikulyar dəri-fassiya) və mikrocərrahi sərbəst (mil və ön-yan bud dəri-fassiya) dilimlərindən istifadə edilir.

Bernard-Webstar texnikası yanaq dilimlərinin medial olaraq irəlilədilməsi nəzərdə tutulur ki, bu zaman damar strukturları və sinirlər, həmçinin dodaq sfinkterinin funksiyası saxlanılır. Bu texnikadan istifadədə yaxşı funksional nəticənin əldə edilməsinə baxmayaraq bir sıra estetik çatışmazlıqlar (dodağın mərkəzi hissəsində yarığın əmələ gəlməsi, rekonstruksiya olunmuş dodağın bərkiməsi və nəticədə üst dodağın irəli çıxması, yanaqların qısalması) müşahidə edilir (30,31)

McGregor üsulu Gillies texnikasının modifikasiyası olub alt dodağın 100%-ə qədər olan şiş qüsurlarının

rekonstruksiyasında istifadə edilə bilər. Bu rekonstruktiv dilim alt dodağın lateral qüsurlarında daha effektivdir, belə ki, bu texnika komissuranı fırlanma nöqtəsi kimi nəzərdə tutur və onun deformasiyasına səbəb olmur. Bütün bu üstünlükləri ilə bərabər bu dilimin tətbiqi peroral əzələ liflərinin istiqamətinin dəyişməsinə, rekonstruksiya olunmuş dodağın innervasiyasının itirilməsinə gətirib çıxarır və qırmızı haşiyənin də bərpasına ehtiyac əmələ gəlir.

Nakajima texnikası zamanı dilimin fırlanma nöqtəsi komissuradan yuxarıda olur, bu strukturu qoruyur, həmçinin qırmızı haşiyənin rekonstruksiyası da icra edilir. McGregor texnikasında istifadə edilən 3 qatlı kəsikdən fərqli olaraq Nakajima dilimi hissəvi qalınlıqlı olub qan təchizatı doaq arteriyası deyil üz arteriyası hesabına həyata keçirilir. Beləliklə dilimin üst kəsiyini qırmızı haşiyənin yanındakı nöqtəyə qədər genişləndirmək və iri ölçülü dilim əldə etmək mümkündür (32).

Alt dodağın subtotal və total şiş qüsurlarında regional submental və supraklavikulyar dilimlərdən də istifadə edilir. Onlar oxvari (eksenel) qan təchizatına malik olub qüsür zonası ilə rəng uyğunluğu, qalınlığı və formalaşdırılmasının sadəliyi ilə fərqlənirlər. Alt dodağın total (subtotal) şiş qüsurlarında böyük döş dəri-əzələ və deltopektoral dəri-fassiya dilimlərindən istifadə haqqında da ədəbiyyat məlumatları mövcuddur.

Son illər alt dodağın total şiş qüsurlarının mikrocərrahi texnikadan istifadə etməklə rekonstruksiyası haqqında geniş ədəbiyyat məlumatlarına rast gəlinir. Bu nöqtəyi nəzərdən sərbəst dəri-fassiya dilimlər (məsələn, mil və ön-yan bud) etibarlı rekonstruktiv material hesab edilir (33,34). Eyni zamanda qeyd edilir ki, sərbəst dilimlərdən istifadə əhəmiyyətli dərəcədə dodağın və ağız boşluğunun funksiyasını məhdudlaşdırır, estetik nəticələri pisləşdirir. Bu texnikadan istifadənin daim təkmilləşdirilməsinə baxmayaraq rekonstruksiya nəticəsində əmələ gələn hipertrofik çapıqlar, eybəcərlik, hissiyyatın itirilməsi, oral kompetensiyanın itirilməsi, respient zona ilə tekstura və rəng müxtəlifliyi onun istifadə imkanlarını məhdudlaşdırır (35,36).

Alt dodağın şiş qüsurlarının rekonstruksiyasından sonra müəyyən hallarda dodaq komissurasında əmələ gələn asimetriya və deformasiyaların bərpası üçün komissuroplastikaya ehtiyac duyulur. Komissuroplastika zamanı ətraf toxumalarla ehtiyatlı davranmaq lazımdır. Belə ki, ağızın dairəvi əzələsinin həddən artıq zədələnməsi oral funksiyanın çatışmazlığına gətirib çıxara bilər.

Yekunda qeyd etmək lazımdır ki, dodaqlar üçün estetikasında aparıcı rol oynayır. Ona görə də bu orqanın xərçəngi zamanı optimal funksional və estetik nəticələrin əldə edilməsi üçün ən münasib rekonstruksiya seçilməlidir. Cərrahi müalicənin planlaşdırılması prosesində cərrah şişin radikal rezeksiyasından sonra əmələ gələn qüsurun xarakteristikasını (ölçüsü, lokalizasiyası, toxuma tərkibi və formasını), qüsürətrafi qalıq to-



xumanın miqdarını və həmçinin (ilk növbədə) xəstənin bərpa üsuluna münasibətini nəzərə almalıdır. Xəstəni rekonstruktiv cərrahiyyə üsulunun seçilməsinə cəlb etmək vacib əhəmiyyət kəsb edir, belə ki, bərpa üsulları əksər hallarda mürəkkəbliyi ilə seçilir, estetik nəticələr isə xəstənin gözləntilərindən uzaq ola bilər.

Rekonstruksiya üsullarına gəldikdə isə yerli dilimlər daha yaxşı funksional və estetik nəticələri təmin edir. Lakin, qüsurun yuxarıda qeyd edilən xüsusiyyətlərini, xəstənin gözləntilərini, cərrahın bilik və bacarığını nəzərə alaraq digər (regionar və sərbəst) dilimlərdən də istifadə etmək olar.

**Açar sözlər:** alt dodaq xərçəngi, rekonstruksiya

## ƏDƏBİYYAT

- Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. // Oral Maxillofac Surg., 2008, v.6, p.1259-1262.
- Campbell J. Surgical management of lip carcinoma. // J.Oral Maxillofac Surg. 1998, v.56, p.955-961.
- Pirgousis P., Fernandes R. Reconstruction of subtotal defects of the lower lip: review of current techniques and a proposed modification. // J.Oral Maxillofac Surg., 2011, v 69, p. 295-299.
- Roldon C., Teschke M., Fritzer A.et.al Reconstruction of the lower lip: rationale to preserve the aesthetic units of the face. // Plast. Reconst. Surg., 2007, p. 120, p. 1231-1239
- Faulhaber J., Gerand C., Goerdts S., Koenen W. Functional and aesthetic reconstruction of full-thickness defects of the lower lip after tumor resection: analysis of 59 cases and discussion of surgical approach. //Dermatol. Surg., 2010, v. 36, p. 859-867.
- Renner G., Zitsch R. Reconstruction of the lip. //Otolaryngolog Clin. North AM. 1990, v.23, p.975-990.
- Coppit G., Lin D., Burkey B. Current concepts in lip reconstruction. Gurr. Opin // Otolaryngol Head Neck Surg. 2004, v.12, p. 281-287.
- Li Z., Li R., Tan X. et.al. Yu's flap for lower lip and reverse Yu's flap for upper lip reconstruction: 20 years experience. // Br. J Oral Maxillofac Surg., 2013, v. 51, p.767-772.
- Ebrahim A., Motamedi M., Ebrahim A. et.al. Lip reconstruction after to tumor ablation //World J. Plas. Surg., 2016, v.5, p.15-25.
- Visscher J., Botke G., Schakenraad J., Waal I. Acomparison of results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip. //Head Neck, 1999, v.21, p.526-530.
- Harris L., Higgins K., Ekepekides D. Local flap reconstruction of acquired lip defects Curr. Opin. // Otolaryngology Head Neck Surg., 2012, p.254-261.
- Burusapat C., Pitiseree A. Advanced squamous cell carcinoma involving both upper and lower lips and oral commissure with simultaneous reconstruction by local flap: a case report. //J. Med. Case. Rep. 2012, v. 6, p. 23.
- Lubek J., Ord R. Lip reconstruction. Oral Maxillofac Surg. // Clin. North Am. 2013, v. 25, p.203-214.
- Motamedi M., Behnia H. Experience with regional flaps in the comprehensive treatment of maxillofacial soft-tissue injuries in üar victims. //J. Graniomaxillofac Surg. 1999, v. 27, p. 256-265.
- Sand M., Altmeyer P., Bechara F. Mucosal advancement flap versus primary closure after vermilionectomy of the lower lip. //Dermatology Surg. 2010, v. 36, p.1987-1992.
- Galyan S., Frodel J. Lip and perioral defects. //Otolaryngol Clin. North Am. 2001, v. 34, p. 647-666.
- Banmann D., Robb G. Lip reconstruction. //Seminplast. Surg., 2008, v. 22, p. 269-280.
- Neligan P. Strategies in lip reconstruction // Clin. Plast. Surg., 2009, v.36, p. 477-485.
- Langstein H., Robb G. Lip and perioral reconstruction. // Clin. Plast. Surg. 2005, v. 32, p. 431-445.
- Siegert R., Weerda H. The history of lip reconstruction. //Facial Plast. Surg. 1990; v.7, p. 63-71
- Abbe R. A new plastic operation for the relief of deformity due to double harelip. //Plast. Reconstr. Surg. 1968, v.42. p.481-483
- Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flap. //Br. J. Plast. Surg. 1974, v.27, p. 93-97
- Estlander J. Eine Methode, aus der einen Lippe Substanzverluste der anderen zuersetzen. //Arc. Klin. Chir. 1872, v. 14, p. 622
- Hanasomo M., Langstein H. Extended Karapandzic flaps for near-total and total lower lip defects. //Plast. Reconst. Surg., 2011, p. 1199-1205
- Papadopoulos O., Konotaos P., Tsantoulas Z.et.al. Lip defects due tumor excision: apropos of 899 cases. //Oral Oncol. 2007, v. 43, p.204-212.
- Genc S., Ugur S., Arslan İ, Tuhanioglu B.et.al. Lower lip reconstruction with Abbe-Estlander flap modification: preserving the same side vascular pedicle. Eur. //Arch Oto-Rhino-Laryngol. 2012, v. 269, p.2593-2594.
- Ebrahimi A., Mohammad H., Ebrahimi A. et al. Lip reconstruction after tumor ablation World Journal of Plastic Surgery 2016, v. 5, p. 15-25.
- Mutat M., Bulut Ö., Sunay M., Can A. Bilateral musculocutaneous unequal- Z procedure. Ann. Plast. Surg. 2008, v. 60, p. 162-168.
- Langstein H., Robb G. Lip and perioral reconstruction. //Clin. Plast. Surg. 2005, v. 32, p.431-435
- Huguier V., Berheuil N., Parry F. et.al. Reconstruction post-traumatique de la levre inferieure apres amputation totaleousub-totaleselon la technique de Camile-Bernard modifee Webster-avantages, inconvenients, limites: a propos de trois cas. //Ann Chir. Plast. Esth. 2013, v.58, p. 166-174.
- McGregor İ. Reconstruction of the lower lip. // Br. J. Plast. Surg. 1983, v.36, p. 40-47.
- Nakajima T., Yoshimura Y., Kami T. Reconstruction of the lower lip with a fanshaped flap based on the facial artery.// Br. J. Plast Surg. 1984, v.37, p.52-54.
- Carroll C., Pathak İ., Irish J., et al . Reconstruction of total lower lip and chin defects using the coneposite radial forearm-palmaris longus tendon free flap.// Arch. Facial Plast Surg. 2000, v.2, p.53-56.
- Jeng S., Kuo Y., Wei F. et al. Total lower lip reconstruction with a composite radial fore-arm-palmaris longus tendon flap: a clinical series. // Plast. Reconstr. Surg. 2004, v.113, p.19-23.
- Daya M., Nair V. Free radial forearm flap lip reconstruction: a clinical series and case reports of technical refinements. //Ann Plast Surg. 2009, v.62, p.361-367.
- Lengele B., Testelin S., Bayet B. et al. Total lower lip functional reconstruction with a prefabricated gracilis muscle free flap. // İnt. J. Oral Maxillofac Surg. 2004, v.33, p.396-401.

## О БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИХ И МИКОЛОГИЧЕСКИХ НАХОДКАХ В КЛИНИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ И СЛУЖЕБНЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ НАЦИОНАЛЬНОГО ЦЕНТРА ОНКОЛОГИИ

*В.Т.Мамедов, С.Н. Джавадзаде, М.К. Мамедов, Ф.А. Гулиев, А.А. Керимли,  
Н.Х. Исмаилова, Л.П. Халафова, А.А. Рагимов.  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

### CONCERNING BACTERIOLOGICAL AND MYCOLOGICAL FINDINGS IN CLINICAL DEPARTMENTS AND SERVICE COMPARTMENTS OF NATIONAL CENTER OF ONCOLOGY

*V. Mamedov, S. Javadzadeh, M. Mamedov, F. Guliev, A. Kerimli,  
N. Ismailova, L. Khalafova, A. Rahimov.*

Authors presented results of bacteriological and mycological investigations of environmental objects (EO) which were existed at clinical departments and service compartments of the National center of oncology in Baku.

It was demonstrated taxonomical spectrum infectious agents and frequency of their detection at EO were very like the same microbiological parameters had recently determined at oncological patients with solid tumours and lymphomas stayed in clinical departments of National center of oncology.

**Key word:** secondary infections at oncological hospitals

Декларируя тот факт, что одной из вероятных причин развития тяжелых осложнений у ОБ, должны быть признаны имеющиеся у них вторичные инфекции, приходится признать и то, что в онкологических стационарах, в которых находятся эти больные должны непрерывно проводиться мероприятия, направленные на профилактику вторичных инфекций и, главное, на снижение риска формирования в них устойчивых очагов внутрибольничных инфекций [1, 2].

Однако, характер мероприятий, направленных на профилактику вторичных инфекций в стационаре, прямо зависит от типа вторичной инфекции. Именно в контексте профилактики вторичных инфекций их принято разделять на два типа: оппортунистические и ятрогенные инфекции [3]. Особенности этих инфекций показаны в таблице 1.

своего присутствия в организме, неопределенно долго персистируют в организме этих лиц (латентная персистенция). Поэтому ОИ у ОБ нередко называют вторичными латентноперсистирующими инфекциями.

Главным условием развития и клинической манифестации ОИ является наличие у пациента депрессии иммунологической реактивности - при этом спектр ОИ, как и их возбудителей (большинство из которых является условнопатогенными агентами), у ОБ носит индивидуальный характер и всецело предопределяется анамнезом предшествующей жизни пациента и мало зависит от количества вызывающих ОИ патогенных агентов в той самой среде, в которой находятся ОБ.

Соответственно, главным направлением профилактики ОИ у ОБ является стимуляция у

**Таблица 1.** Два типа вторичных инфекций у онкологических больных

Характеристики ВИ и их возбудителей	Оппортунистические инфекции	Ятрогенные инфекции
Патогенность агента	низкая	высокая
Реактивность у ОБ	угнетенная	нормальная
Время заражения	до выявления ОЗ	после выявления ОЗ
Латентный период	не определяется	не более 48 часов

Оппортунистические инфекции (ОИ) отличаются двумя особенностями. Во-первых, их возбудители являются условно-патогенными или обладают низкой вирулентностью. Во-вторых, эти возбудители проникают в организм ОБ задолго до возникновения онкологического заболевания (ОЗ) и, не проявляя

них иммунологической реактивности и ее восстановления до уровня, при котором естественная противои nhiễmционная резистентность способна препятствовать активной репродукции возбудителей ОИ [4].

Более того, важным элементом не только

профилактики, но и борьбы с ОИ, следует считать и периодическое обследование ОБ, направленное, с одной стороны, на оценку у них состояния иммунологической реактивности, а другой стороны, выяснение наличия у них тех резидентных микроорганизмов, обладающих условной патогенностью, которые потенциально способны вызвать ОИ.

Ятрогенными инфекциями (ЯИ) принято называть вторичные инфекции, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи, а их возникновение объясняется реализацией механизмов передачи инфекционных агентов среди пациентов и медицинского персонала в специфических условиях госпитальной среды с активной циркуляцией характерных для этой среды штаммов микроорганизмов и, особенно, при наличии высоко восприимчивого контингента иммунокомпрометированных пациентов [5]. Именно ЯИ все еще остаются одной из актуальных проблем практического здравоохранения всего мира [6].

ЯИ характеризуются тем, что их возбудители проникают в организм ОБ уже после возникновения ОЗ и, в частности, на протяжении периода обследования или лечения этих ОБ в профильном стационаре. Иначе говоря, развитие ЯИ и их клиническая манифестация на протяжении первых 2 суток пребывания в стационаре являются итогом заражения ОБ лишь на госпитальном этапе их обследования и/или лечения. Учитывая, что появление ЯИ прямо связано с пребыванием пациентов в лечебном учреждении, эти инфекции называют «внутрибольничными» или «истинными нозокомиальными» инфекциями (одной из разновидностей ЯИ считаются и «хирургические инфекции») [4].

Важным моментом является то, что риск возникновения ЯИ у ОБ, прямо предопределяется вероятностью прямого контакта организма с соответствующим возбудителем. Это значит, что риск возникновения ЯИ прямо зависит от степени обсемененности этим возбудителем всех возможных потенциальных факторов передачи ЯИ. При этом, в отличие от ОИ, спектр вероятных возбудителей ЯИ предопределяется спектром микроорганизмов, обитающих в объектах той окружающей среды, в которой пребывают ОБ.

Прямой (или опосредованный) контакт ОБ с соответствующими возбудителями ЯИ становится возможным в двух ситуациях: 1) при наличии в ближайшем окружении ОБ источников инфекции (лиц, инфицированных ее возбудителем) или/и 2) обсемененность возбудителем потенциальных факторов передачи инфекции (фомитов): медицинских инструментов и/или биопрепаратов, поверхности оборудования или же помещений, в которых находится ОБ и др., контаминированных этим возбудителем [7].

С учетом последнего обстоятельства, можно полагать, что основу профилактики ЯИ должны составлять мероприятия, способные максимально снизить риск контакта ОБ с факторами передачи потенциальных возбудителей ЯИ. Соответственно, этого можно достигнуть двумя путями,

Первый путь - это своевременное выявление и изоляция от интактных ОБ лиц, инфицированных возбудителями ЯИ, которые должны получить адекватное лечение.

Второй путь предполагает максимально возможное снижение степени обсемененности возбудителями ЯИ палат и других помещений (перевязочных, операционных, манипуляционных, туалетов и др.) в которых ОБ находятся в период обследования, лечения или промежутках между ними [8].

Из этого прямо вытекает тот факт, что важным условием успешности борьбы с ЯИ в обоих указанных выше направлениях является корректное проведение рациональной «микробиологической разведки», направленной на оперативное выявление и локализацию опасных для ОБ и находящихся в непосредственной близости от них источников ЯИ: 1) лиц, уже инфицированных их возбудителями и способных выделять эти возбудители в окружающую среду (последние могут инфицировать других ОБ или накапливаться на поверхностях объектов окружающей среды) и 2) объектов окружающей среды, уже контаминированных этими возбудителями [9].

При этом, важнейшим моментом такой «разведки» является обнаружение факта присутствия патогенных агентов в упоминавшихся выше объектах окружающей среды, а также определение степени обсемененности этими агентами поверхности стен, полов и потолков помещений клиники и медицинского и иного оборудования и выяснение особенностей таксономического спектра агентов, контаминирующих эти помещения и формирующих некий «микробиологический пейзаж», характерный для этой или иной клиники.

Значение таких исследований предопределяется тем, что в каждом стационаре многопрофильной больницы, как правило, формируется своя особая экосистема, характеризующаяся преобладанием в ее микрофлоре тех или иных возбудителей, адаптированных к конкретным условиям этого стационара. При этом, тот специфический «микробиологический пейзаж», который характерен для данной конкретной клиники, отражающий локальные особенности указанной экосистемы.

При этом, особенности такого «пейзажа» формируются совокупностью всех обнаруженных в ней микроорганизмов, которые находятся друг с другом в определенных количественных соотношениях. Специфика такого «пейзажа» предопределяется

структурой заболеваний и длительностью пребывания пациентов в стационаре, характером медицинских манипуляций, спектром применяемых антибактериальных и дезинфицирующих средств и даже особенностями противоэпидемического режима [6, 7].

Именно поэтому регулярная оценка ситуации в каждом стационаре является обязательным условием рационального выбора стратегии и корректной тактики проведения в нем стерилизационных и дезинфекционных мероприятий, а также микробиологически обоснованный выбор средств противoinфекционной терапии. Эти соображения, в условиях многопрофильного стационара, возводит микробиологический мониторинг всех мест пребывания ОБ и медицинского персонала в ранг важного компонента эпидемиологического надзора и контроля за вторичными инфекциями и даже антимикробной терапии [9].

В свете изложенного выше легко убедиться в том, что в борьбе с инфекционными осложнениями, развивающимися у ОБ, неопределимое значение принадлежит рациональному и регулярному лабораторному обследованию всех объектов, формирующих окружающую среду для ОБ.

Именно поэтому во всех клинических отделениях Национального центра онкологии (НЦО) многие годы регулярно проводится микробиологическое (бактериологическое и микологическое) исследование внутри всех его подразделений, в которых ОБ находятся даже короткое время [10].

В настоящем сообщении мы привели основные результаты проведенного нами с нашим личным участием на протяжении последних 3 лет микробиологического обследования клинических отделений, служебных и иных вспомогательных помещений НЦО.

**Материалы и методы.** Проведен цикл микробиологических обследований различных объектов, которые формировали в отношении ОБ окружающую их среду. Материалами для микробиологического исследования служили мазки (смывы) с поверхностей помещений (стены, полы, двери, окна) и находившихся в них предметов (мебели, оборудования, приборов и др.). Мазки (смывы) готовились в соответствии с существующими инструкциями [8].

Обследования проводились согласно плану и по несколько раз в год (от 1 до 3 раз в месяц) в каждом из объектов, указанных в утвержденном списке. В каждом из помещений брались смывы с различных частей и находившихся в них предметов.

Исследование проводилось в три этапа и включало: 1) высеив биологического материала на первичные чашки Петри с тремя разными селективными искусственными питательными средами

(средой с кровяным агаром, средой с эозин-метиленовым голубым и средой Сабуро с декстрозным агаром); 2) выделение чистых культур первичных изолятов бактериальных агентов и 3) определение окрашиваемости по Граму и таксономическая (родовидовая) идентификация изолятов бактерий и грибов, а также ориентировочное определение их чувствительности к антибактериальным средствам. Последний этап исследования проводили с использованием возможностей автоматического микробиологического анализатора Vitek-2» (BioMerieux, Франция). Все выделенные изоляты бактерий были проверены на наличие у них чувствительности к 16 антибактериальным препаратам.

**Результаты и обсуждение.** В таблице 2 указаны основные клинические отделения НЦО, в которых проводились микробиологические исследования, а также число исследований за последние 3 года и основные результаты этих исследований.

Показатели, представленные в этой таблице, показывают, что за 3 истекших года в каждом из клинических отделений НЦО было исследовано по несколько сотен мазков. При этом, в материалах этих мазков были выявлены десятки видов и родов бактерий и несколько видов грибов. Вместе с тем, число патогенных для человека видов или родов бактерий в исследованных мазках, в среднем, оказалось значительно меньше, а во многих случаях такие бактерии вообще не были обнаружены.

В среднем, во всех клинических отделениях потенциально патогенные для человека бактерии составили лишь около 4,0% всех обнаруженных бактерий. При этом, если в отделениях хирургического профиля потенциально патогенные для человека бактерии составили лишь 3,4% всех обнаруженных бактерий, то в отделениях терапевтического профиля доля потенциально патогенных для человека бактерий составила около 7,1%, т.е. в 2 раза больше, чем в отделениях терапевтического профиля.

Не имея возможности объяснить данный факт, мы связали его с тем, что в отделениях хирургического профиля работа по текущей дезинфекции проводится более интенсивно, нежели в отделениях терапевтического профиля.

Среди патогенных для человека бактерий абсолютное большинство изолятов было представлено грам-негативными бактериями, тогда как грам-положительные бактерии выявлялись значительно реже.

Среди патогенных для человека грам-негативных бактерий чаще всего обнаруживались *Klebsiella* spp., *Hemophilus* spp., *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Campilobacter* spp., *Yersinia* spp и *Listeria* spp.

Среди патогенных для человека грам-положительных бактерий наиболее часто выявлялись: *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *Micrococcus* spp, *Mycobacterium* spp и *Corynebacterium* spp.

**Таблица 2.** Число проведенных микробиологических исследований в помещениях клинических отделений НЦО и их основные результаты

ОТДЕЛЕНИЯ И ПОМЕЩЕНИЙ, ГДЕ ПРОВОДИЛИСЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	общее число изолятов/число исследованных мазков	число патогенных родов или видов бактерий
<b>ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ</b>		
Абдоминальной онкологии	63 / 178	3 (4,7%)
Торакальной онкологии	32 / 192	2 (6,3%)
Колопроктологии	87 / 167	5 (5,7%)
Опухолей головы и шеи	44 / 145	-
Онкогинекологии	40 / 166	3 (7,5%)
Онкоурологии	45 / 189	3 (5,0%)
Нейрохирургии	21 / 126	-
Детской хирургии	109 / 208	-
Реаниматологии	59 / 232	1 (1,7%)
Эндоскопии	54 / 118	4 (7,4%)
Операционные	11 / 275	-
Перевязочные	27 / 262	-
ВСЕГО	619 / 2258	21 (3,4%)
<b>ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ</b>		
Приемное	19 / 52	1 (5,2%)
Лучевой терапии	8 / 57	1 (12,5%)
Химиотерапии	7 / 48	-
Амбулаторной химиотерапии	5 / 26	-
Онкогематологии	14 / 60	1 (7,1%)
Детской онкологии	12 / 55	1 (8,3%)
Радионуклидной диагностики	10 / 35	-
Лучевой диагностики	21 / 80	2 (9,5%)
Клиническая лаборатория	17 / 65	1 (11,7%)
ВСЕГО	113 / 478	8 (7,1%)
<b>ИТОГО</b>	<b>732 / 2736</b>	<b>29 (3,9%)</b>

Надо отметить и то, что практически все выявленные потенциально патогенные для человека бактерии оказались чувствительными в отношении, как минимум, двух антибактериальных препаратов.

Как следует из таблицы, абсолютное большинство изолятов было представлено либо непатогенными, либо условно патогенными бактериями. При этом, среди них большинство изолятов относилось к грам-негативным бактериям, а к грам-позитивные бактерии были представлены единичными родами и видами.

Среди непатогенных и условнопатогенных грам-негативных бактерий чаще всего выявля-

лись *Esherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp* и *Vibrio spp.*

Мы полагали, что наибольшее клиническое значение в условиях иммунокомпрометации ОБ могут иметь *E.coli*, *Pseud.aeruginosa*, *Prot.vulgaris*, *Serr.marcescens* и *Acinet.baumani.*, у которых часто выявляется плазмидная резистентность к антибиотикам.

Наконец, в названных выше объектах внешней были выявлены и микотические агенты, представленные *Candida spp*, *Actinomyces spp*, *Cryptococcus spp*, *Sacharomyces spp*, *Aspergillus spp*, *Blastamyces spp*, а также *Pneumocystis jirovici*.

В таблице 3 указаны основные неклинические

**Таблица 3.** Число проведенных микробиологических исследований в неклинических и прочих помещениях НЦО и основные результаты этих исследований

НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ И ПОДСОБНЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ, ОБОРУДОВАНИЕ, ПРЕДМЕТЫ ОБСТАНОВКИ, МЕБЕЛЬ	общее число изолятов/число исследованных мазков	число патогенных родов или видов бактерий
Административные помещения	11 / 38	2 (18,2%)
Комнаты ожидания и фойе	12 / 48	2 (16,7%)
Стулья и столы	8 / 40	-
Ручки входных дверей	35 / 78	5 (14,3%)
Кухня и чиста посуда	28 / 132	-
Продуктовые холодильники	11 / 82	1 (9,1%)
Склады	16 / 48	2 (12,5%)
Коридоры	18 / 48	3 (16,7%)
ВСЕГО	139 / 512	15 (10,8%)

подразделения НЦО, а также вспомогательные и подсобные помещения и находящиеся в них объекты, которые были микробиологически исследованы за последние 3 года и основные результаты этих исследований.

Очевидно, что и из этой таблицы следует, что за минувшие 3 года было проведено более пятисот исследований, в ходе которых в материалах мазков, сделанных в немедицинских помещениях НЦО, были выявлены разные виды и роды бактерий и грибов. При этом, доля патогенных для человека видов или родов бактерий, в среднем, составила почти 11%, т.е. оказалось заметно выше, чем в отделениях терапевтического профиля (7%) и, особенно, хирургического профиля (3,4%).

Данный факт мы также связали с тем, что в немедицинских помещениях НЦО интенсивность работа по текущей дезинфекции была меньшей, нежели в клинических отделениях. На это указывал и тот факт, что при обследовании кухни, в которой дезинфекция обычно осуществляется тщательнее, патогенные бактерии не обнаружались.

При анализе результатов этих данных мы обратили внимание на то, что таксономический спектр выявленных бактерий оказался заметно уже, чем при исследовании клинических помещений, а подавляющее большинство выявленных бактерий и грибов принадлежали к сапрофитной или условно патогенной флоре.

Так, абсолютное большинство грам-положительных бактерий было представлено *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* и *Enterococcus*, а среди грам-негативных бактерий выявились *Escherichia spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Наше внимание привлекли два вида бактерий: *Acinetobacter baumannii*, которая считается одним из важных условно патогенных бактерий у иммунокомпрометированных пациентов, а также *Pseudomonas aeruginosa*, которая будучи сапрозоонозом, часто является возбудителем ЯИ и, в том числе, распространенной у ОБ [11].

Наконец, мы обратили внимание на высокую степень обсемененности обследованных объектов окружающей среды грибами, среди которых абсолютное большинство изолятов было представлено дрожжевыми грибами и, в первую очередь, *Candida spp*. Сходная ситуация в неклинических помещениях онкологических больниц отмечена и в других наблюдениях [12]. К этому надо добавить и то, что среди изолятов было несколько представителей вида *Pneumocystis jiroveci*, весьма характерных для контингентов иммунокомпрометированных пациентов и, в том числе, ОБ [13].

Завершая рассмотрение результатов, полученных в ходе описанного выше наблюдения, мы сравнили их с результатами, проведенного

нами микробиологического обследования нескольких групп ОБ, находившихся в отделениях НЦО. В итоге, мы обратили внимание на то, что «микробиологический пейзаж», сформированный бактериями и грибами, обнаруженными нами в объектах внешней среды, в которой пребывали ОБ, по составу и некоторым особенностям оказался достаточно близким к «пейзажу», ранее выявленному нами при обследовании нескольких групп ОБ, находившихся в отделениях НЦО хирургического и терапевтического профиля [14, 15].

Эти особенности касались некоторых количественных характеристик изученной микрофлоры: сходство соотношений между количествами идентифицированных грам-положительных, грам-негативных бактерий и грибов, близость таксономико-видового спектра бактерий и грибов, а также спектров чувствительности этих агентов к антибиотикам.

Данный факт указывал на то, что микробиологическая обстановка, сложившаяся в помещениях НЦО, действительно имела свою специфику и отличалась сравнительно низкой обсемененностью патогенными микроорганизмами помещений НЦО и низкой степенью инфицированности ОБ патогенными видами бактерий и грибов, поскольку в подавляющем большинстве случаев обнаруженные у ОБ и вызванные ими инфекции протекали в субклинической форме и не создавали каких-либо дополнительных сложностей, связанных с лечением этих ОБ.

**Ключевые слова:** вторичные инфекции в онкологических стационарах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии, 2005, N.1, с.110-119;
2. Джавадзаде С.Н., Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К. К проблеме внутрибольничных инфекций в клиниках онкологического профиля. // Биомедицина, 2017, N.1, с.26-28.
3. Джавадзаде С.Н. О двух типах вторичных инфекций у онкологических больных. / Тезисы научно-практ. конференции молодых ученых и специалистов НЦО, Баку, 2022, с.35-36.
4. A dictionary of epidemiology. Ed. M.Porta. 5-th edition. Oxford University Press, 2008, 290 p.
5. Шкарин В.В., Благодоров А.С. Термины и определения в эпидемиологии. Н.Новгород: НГМА, 2010, 298с.
6. Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова и Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, с.15-21.
7. Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Н.Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012, 84 с.
8. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В., Григорьевская С.А. и др. Микробиологический мониторинг стационаров онкологического профиля. Стандарты обеспечения. М.: РОНЦ им.Н.Н.Блохина, 2018, 78 с.

9. Наумкина Е., Матущенко Е.В., Абросимова О.А. и др. Микробиологический мониторинг, как основа эпидемиологического надзора и антимикробной терапии в условиях многопрофильного стационара. // Клиническая лабораторная диагностика, 2018, N.2, с.113-118.
10. Мамедов В.Т., Исмаилова З.А., Мамедова С.М. Чувствительность к антибиотикам микрофлоры гнойно-воспалительных процессов у онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии, 2000, N.1, с.68-69.
11. Джавадзаде С.Н., Мамедов В.Т. Нозокомиальная инфекция сапронозной природы в стационарах онкологического профиля. / Тезисы научно-практ. конференции молодых ученых НЦО, Баку, 2019, с.11.
12. Рамазанова Б.А., Батырбаева Д.Ж., Бекназарова А.Н. Различные виды грибковых инфекций у онкологических больных. // Вестник Казахского Национ. медицинского университета, 2015, N.3, с 47-55.
13. Мамедов М.К., Джавадзаде С.Н. Пневмоцистная пневмония, как типичная оппортунистическая инфекция. // Биомедицина, 2017, N.3, с.3-10.
14. Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Мамедов В.Т. и др. О бактериологических и микологических находках у больных, находившихся в отделениях терапевтического профиля Национального центра онкологии. // Современ. достижения азерб. медицины, 2022, N.3, с.52-57
15. Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Мамедов В.Т. и др. О бактериологических и микологических находках у больных, находившихся в отделениях хирургического профиля Национального центра онкологии. // Здоровье (Баку), 2022, N.2, с.42-47.

# ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ BAKTERIAL MƏNŞƏLİ NOZOKOMIAL İNFEKSIYALARIN RİSK AMİLLƏRİ VƏ ƏSAS TÖRƏDİCİLƏRİ

S.Y. Qaraisayeva

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

## RISK FACTORS AND MAIN CAUSES OF BACTERIAL NOSOCOMIAL INFECTIONS IN ONCOLOGY PATIENTS

S. Garaisayeva

The problem of nosocomial infection is global in nature, including for economically developed countries. Neutropenia is a major risk factor for the development of secondary infections in cancer patients. Cytostatic chemotherapy used in the treatment of solid malignant tumors can cause varying degrees of neutropenia. The use of invasive equipment, mainly central catheters, indwelling urinary catheters and endotracheal tubes, are important risk factors for nosocomial infections in cancer patients. The spectrum of causative agents of infectious complications in cancer patients is wide and diverse. It includes aerobic and anaerobic bacteria, pathogenic fungi, viruses.

**Key words:** nosocomial infections, neutropenia, S.aureus, Vancomycin-resistant enterococci

Hippokrat (təxminən e.ə. 460-377) məşhur «Havalılar, sular və torpaq haqqında» traktatında tarixdə ilk dəfə olaraq ətraf mühitin insan xəstəlikləri olan təsirdən bəhs etmişdir və xəstəlikləri iqlim, su, həyat tərzini və qidalanma ilə əlaqələndirmişdir [1, 2]. Bundan iki min il sonra, XIX əsrdə yaşamış, antiseptik üsulların təşəbbüskarı olan macarıstanlı həkim İgnats Zemmelveys (1818-1865) ətraf mühit və əl gigiyenasına riayət olunmanın xəstəliklərin müalicə nəticələrinə təsir etdiyini göstərmişdir. Belə ki, o, xəstələrin sağlamlığı üçün həkimlərin əllərini xlor məhlulu ilə yuması kimi aseptik üsulları təklif etmiş və bu üsulun tətbiqi ilə puerperal ölüm hallarının kəskin azalmasına nail olmuşdur [3, 4].

Tibb ictimaiyyətinin bu kəşfi qəbul etməsi onilliklər tələb etsə də, infeksiyaya nəzarət təcrübələri tibbi praktikanı dəyişdirdi, xəstəliklərin müalicəsinin nəticələrini yaxşılaşdırdı və hər kəs üçün qanun halına çevrildi [5, 6].

Nozokomial infeksiyalar problemi xəstələnmə və ölüm hallarının yüksək səviyyəsinə, habelə onların vurduğu mühüm sosial-iqtisadi ziyana görə bütün dünya ölkələrinin səhiyyəsi üçün aktualdır. Nozokomial infeksiya problemi qlobal xarakter daşıyır, geniş çarpayı sayı olan iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələr üçün xüsusilə aktualdır [7, 8].

Onkoloji xəstələrdə əsas xəstəlik və spesifik müalicənin aqressivliyi (cərrahi, şüa terapiya və kimyəvi-dərman terapiya) səbəbindən onları xəstəxana infeksiyalarına çox həssas edir. Xərcəng xəstələrində yoluxma riski şiş intoksikasiyasının, anemiyanın olması, cərrahi müdaxilələrin müddəti və həcmi, əməliyyat zamanı qan itkisinin həcmi, həmçinin kimyaterapiya, şüa terapiyası və qlükokortikoid dərman vasitələrinin istifadəsi səbəbindən əhəmiyyətli dərəcədə artır. Belə ki, bədxassəli törəmənin lokalizasiyasından asılı ola-

raq 12-50% hallarda infeksiya ağırlaşmalar inkişaf edir. Onkohematoloji xəstələrdə isə bu rəqəm 70%-ə yaxınlaşır. İnfeksiya ağırlaşmalar əsas xəstəliyin gedişatını əhəmiyyətli dərəcədə ağırlaşdırır, müalicənin müddətini və maddi dəyərini artırır, proqnozu isə pisləşdirir [5,6,7].

Neytropeniya xərcəng xəstələrində ikincili infeksiyaların inkişafı üçün əsas risk faktorudur [9]. Solid bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə olunan sitostatik kimyaterapiya müxtəlif dərəcəli neytropeniya səbəb ola bilər. Sonuncu, inkişaf tezliyi və şiddəti sitostatik kimyaterapiya kurslarının növü və sayından asılı olan infeksiya ilə müşayiət oluna bilər [10,11].

Neytropeniya nə qədər davamlı olarsa, infeksiya riski bir o qədər yüksək olur. Belə ki, 7-10 gün və ya daha çox müddət ərzində 500 hüceyrə /mm<sup>3</sup>-dən az və ya ona bərabər olan neytropeniya, ağır və uzunmüddətli neytropeniyanı göstərir, infeksiya, residiv və ya ikincil infeksiya üçün əsas risk faktorunu hesab olunur. Bu qrupa daxil olan xəstələr ağır infeksiya riski yüksək olan xəstələr hesab olunur. Neytropeniyası 7-10 gündən az davam edən xəstələr ciddi infeksiya ağırlaşmalarının inkişaf riski aşağı olan xəstələr hesab olunurlar [11,12,13].

Cərrahi əməliyyatlardan sonra yaranan infeksiyalar müasir səhiyyənin aktual problemlərindən biridir. İnfeksiyanın inkişaf tezliyi cərrahi müdaxilənin növündən asılıdır: təmiz yaralarda 1,5-6,9%, şərti təmiz - 7,8-11,7%, çirkənlənmiş - 12,9-17%, «çirkli» əməliyyatlarda isə - 10-40% təşkil edir [14,15]. Cərrahi müdaxilə zamanı mikroorqanizmlər əvvəlcə steril olan və ya normal mikrofloranın məskunlaşdığı orqan və toxumalara daxil olmaqla onların kontaminasiyasına səbəb olur. Bu zaman bədənin yerli və ümumi immun reaksiyalarının dəyişməsi əməliyyatdan sonrakı dövrdə infeksiyanın inkişaf amili ola bilər. Bir çox hallarda onkoloji xəstələrdə əməliyyatda öncə kimya və şüa terapiyası apa-



rılır. Müalicə prosesində tək-cə şif hüceyrələri deyil, həm də bədənin sağlam hüceyrələri, o cümlədən patogenlərin məhvində cavabdeh olan hüceyrələr zədələnir və leyko- və trombositopeniyanın inkişaf edir. Aparılan bir çox tədqiqatların nəticələrinə əsasən, onkoloji xəstələrdə cərrahi infeksiyalarının rastgəlmə tezliyi 3,2% - 7,9% arasındadır [14, 15,16]

Xərçəng xəstələrində bakteriemiyanın inkişafında əhəmiyyətli amillərdən biri də damardaxili kateterlərdir. İnvaziv avadanlıqların, əsasən mərkəzi kateterlərin, daimi sidik kateterlərinin və endotraxeal trubkanın istifadəsi xərçəng xəstələrinin xəstəxanadaxili infeksiyalara yoluxmasında mühüm risk faktorlara aiddir. Mərkəzi venoz kateterlər adətən kimya-dərman terapiya zamanı, qanqöçürmə və venadaxili mayenin yeridilməsi üçün istifadə olunur və bu zaman qan dövrəni infeksiyalarına yoluxma riskini artırır. [17 ]134

Son illərdə aparılmış araşdırmalara görə, yetkin yaşlı xərçəng xəstələrində kateterlə əlaqəli infeksiyaya yoluxma halı hər 1000 kateterdə 0,02-3 arasında, çıxış yeri infeksiyası halları isə isə 1,9% ilə 60,9% arasında dəyişir. Xərçəng xəstələrində tromboz, kateterin daxil edilməsi zamanı çətinliyin olması, ümumi parenteral qidalanma, neytropeniya, yaş faktoru, hematoloji bədxassəli şişlər və hematopoetik hüceyrə transplantasiyası mərkəzi venoz kateterlə əlaqəli qan dövrəni infeksiyası üçün risk faktorları hesab olunur. [ 18,19 ]

Hazırda mərkəzi venoz port kateterlərə nisbətən bəzi üstünlüklərinə görə onkoloji mərkəzlərdə daha geniş tətbiq edilir. Belə ki, aparılan tədqiqatlar göstərib ki, portla əlaqəli infeksiyaya yoluxma halları 0,9%-5,4% arasında olmuşdur. Bunu ilk növbədə cihazın xarici və ya dəri patogenləri ilə kontaminasiya olma hallarının azalması ilə əlaqələndirmək olar [20,21 ] .

İnfeksiyon ağırlaşmaların törədici spektri geniş və müxtəlifdir. Buraya aerob və anaerob bakteriyalar, patogen göbələklər, viruslar daxildir. XX əsrin sonunda onkoloji xəstələrdə XDI-nın əsas etioloji faktoru stafilokok, streptokok və enterokok kimi qram-müsbət bakteriyalar idi. Lakin, XXI əsrin əvvəllərindən başlayaraq xərçəng xəstələrində nozokomial infeksiyaların etioloji faktoru kimi qram-mənfi bakteriyaların rolunda artım müşahidə olunur [22,23].

Ümumi əhali arasında olduğu kimi bədxassəli törəmələri olan xəstələrdə də qram-müsbət bakteriyalar, xüsusilə qızılı stafilokokk (*S. aureus*) cərrahi infeksiyaların ən çox rast gəlinən törədicisidir. Həmçinin, müəyyən olunmuşdur ki, xərçəng xəstələrində metisillinə davamlı *Staphylococcus aureus* infeksiyalarının rastgəlmə tezliyi xərçəng xəstəliyi olmayanlara nisbətən daha yüksək ola bilər (40% -ə qədər). Bununla bağlı son illərdə müxtəlif tədqiqatlar aparılmışdır və xərçəng xəstələrində qram-neqativ bakteriyalar, *Pseudomonas aeruginosa* (göy irinli çöp), beta-laktamaza ifraz edən mikroorqanizmlər, vankomisinə davamlı enterokokk kimi çox dərmana davamlı mikroorqanizmlərin rastgəlmə tezliyinin daha

yüksək olduğu müəyyən olunmuşdur. Texas Universitetinin MD Anderson Xərçəng Mərkəzində (MD Anderson) aparılan retrospektiv araşdırmada aşkar olunmuş mikroorqanizmlərin cərrahiyyə növündən asılı olması öyrənilmişdir [24,25,26]. Müəyyən olunmuşdur ki, *S. aureus* süd vəzi xərçəngi əməliyyatı, torakotomiya, kraniotomiya və abdominal / uroloji cərrahiyyə əməliyyatlarından sonra cərrahi infeksiyaların törədici olaraq üstünlük təşkil edən mikroorqanizmdir. Cərrahi infeksiyalarının 42%-i polimikrob olub və qram-neqativ bakteriyalar arasında *P. aeruginosa* və *E. coli* üstünlük təşkil etmişdir [24].

*S.aureus*-un hər yerdə yayılması, aktiv kolonizasiyası, bütün yaş qruplarından olan insanların yoluxması, müxtəlif xəstəliklər, xüsusilə ağır xəstəliklər üçün etioloji əhəmiyyəti - bütün bunlar müalicə üçün düzgün dərman seçilməsinin vacibliyini müəyyənləşdirir. B-laktam antibiotikləri (oksisillin, metisillin) ənənəvi olaraq başlanğıc antibiotik terapiyasına daxil edilir. Buna görə də, müalicə təyin etməzdən əvvəl qısa müddət ərzində *S.aureus*-un həssaslıq spektri haqqında məlumat əldə etmək və mütləq nəzərə almaq vacibdir. Avropa Xəstəxana İnfeksiyalarına Nəzarət Cəmiyyətinin (ECDS) məlumatına görə, 2016-cı ildə MRSA üzrə Aİ və AƏMA-da(Avropa Ətraf Mühit Agentliyi) orta göstərici 13,7% təşkil edib. 2013 və 2016-cı illər arasında Avropa ölkələrində MRSA-nın yayılmasında azalma tendensiyası bildirilmişdir. MRSA-nın epidemioloji monitorinqinin nəticələrinə əsasən məlum olmuşdur ki, metisillinə rezistent ştammların yayılması qeyri-bərabərdir və bütün təcrid olunmuş *S.aureus* ştammlarının 2,6%-dən 60%-ə qədər dəyişir. MRSA səbəbiylə bakteremiyası olan xəstələrdə ölüm riski *S.aureus*-un metisillinə həssas ştammları ilə yoluxmuş xəstələrlə müqayisədə demək olar ki, üç dəfə yüksəkdir [27,28, 29].

*Enterococcus* mədə-bağırsaq traktının normal mikroflorasının bir hissəsidir və aşağı patogenliyi ilə xarakterizə olunur. İnsan patologiyasında enterokokların əhəmiyyəti əsasən onların nozokomial infeksiyaların etioloji agentləri rolu kimi müəyyən edilir. Enterokoklar, daha tez-tez sidik yollarının infeksiyalarında digər mikroorqanizmlərlə birlikdə, intraabdominal və digər cərrahi müdaxilələrdən sonra infeksiyon ağırlaşmalarla (bakteremiyanın mümkün inkişafı ilə) müəyyən olunur. Enterokok infeksiyalarının inkişafı üçün risk faktorlarına xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi, uzunmüddətli və intensiv antibiotik terapiyası daxildir. Praktiki nöqtəyi-nəzərdən enterokokların ən vacib xüsusiyyəti onların məhdud sayda antibakterial dərmanlara həssaslığıdır [30,31].

Vankomisinə davamlı enterokokklar (VRE) adətən yüksək patogenliyə malik deyildir və infeksiyadan daha çox kolonizasiyaya səbəb olur. Vankomisinə davamlı *E.faecium*-un Aİ/AƏMA-ya əsasən nisbi sayı 2016-cı ildə 11,8% təşkil etmişdir. Bəzi ölkələr son dörd il ərzində nəzərə çarpan əhəmiyyətli artımlar müşahidə edilmişdir

[29]. Böyük və uşaqlar arasında aparılan son meta-analiz göstərdi ki, VDE infeksiyası səbəbindən hətta immunçatışmazlığı olmayan insanlarda belə xəstəxanada ölüm hallarının artması müşahidə olunur. Hematopoetik hüceyrə transplantasiyası resipiyentlərində VRE kolonizasiyası 6-40% təşkil edir və bu da VDE-in səbəb olduğu qan infeksiyalarını yaranma riskini artırır [32,33]. Onkohematoloji xəstələrdə qəbul zamanı və sonrakı həftələrdə rektal tamponlar vasitəsilə VRE nəzarət edilməsi və bu infeksiyanın müəyyən olduğu hallarda xəstənin təcrid olunması nozokomial infeksiyanın yayılma tezliyini azaltmışdır [34].

Qram-mənfi mikroorqanizmlər  $\beta$ -laktamlar, karbapenemlər, eləcə də xinolonlar, aminoqlikozidlər və polimiksinlər kimi bir sıra antibiotiklərə qarşı rezistentliyi artırır. Daha geniş yayılmış çox dərmana rezistent (multirezistent) qram-mənfi bakteriyalar ESBL istehsal edən mikroorqanizmlər, multirezistent *Pseudomonas aeruginosa* (MDR), MDR-asinobakteriyalar və karbapenemə davamlı enterobakteriyalardır (CRE). Son illərdə multirezistent qram-mənfi bakteriyaların yoluxması ilə bağlı aparılan sistematik analiz göstərmişdir ki, xəstəxananın su mühiti bu bakteriyaların ötürülməsində, eləcə də klonal yayılan çox dərmana davamlı *Klebsiella* kimi xəstəxana daxili infeksiyaların yayılmasında əsas amildir [35,36,37].

*P.aeruginosa* ən böyük problemlə nozokomial infeksiyasıdır. Çoxsaylı virulentlik faktorları (toksinlər, yapışmalar) ilə 3-5% sağlam insanların dərisində, burunudlağında və nəcisində olur. *P.aeruginosa*, nozokomial infeksiyaların 10%-ni təşkil edən dördüncü ən çox rast gəlinən patogen mikrobdur. Eyni zamanda, həm ftorxinolonlara, həm də karbapenemlərə rezistent ştammların nisbəti daim artır [38,39].

ECDC 2016 məlumatlarına əsasən Aİ/AƏMA-da 2016-cı il üçün, *P. aeruginosa* izolyatların üçdə biri (33,9%) antimikrob qruplarından olan piperasilin-tazobaktam, ftorxinolonlar, seftazidim, aminoqlikozidlər və karbapenemlər ən azı birinə qarşı davamlıdır. Ən yüksək orta rezistentlik faizi piperasillin-tazobaktam (16,3%), sonra ftorxinolonlar (15,0%), karbapenemlər (15,0%), seftazidim (13,0%) və aminoqlikozidlər (10,0%) üçün müəyyən edilmişdir. [29].

*K. pneumoniae* Enterobacteriaceae ailəsindən opportunistik qram-mənfi bakteriyalara aiddir, tez-tez nozokomial infeksiyalara səbəb olur. ECDC *K.pneumoniae*-nin bir neçə antimikrob agentə qarşı davamlı olduğu bildirilmişdir və rezistentlik xüsusiyyətləri çox vaxt plazmidlər vasitəsilə əldə edilir. *K. pneumoniae* xromosomla kodlanmış A sinfi beta-laktamazaya malikdir və buna görə də aminopenisilinlərə antaqonistdir. ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase)-nin bir çox yeni variantları əvvəlcə *K. pneumoniae*-da müəyyən edilmişdir. Karbapenemlər tez-tez ESBL-ə qarşı müqavimət göstərir və ağır infeksiyalar üçün bir neçə müalicə variantından biri olaraq qala bilər. Bu yaxınlarda ortaya çı-

xan təhlükə, *K. pneumoniae*-də karbapenemə rezistentlikdir ki, bu bir sıra karbapenemlərin vasitəçiliyi ilə demək olar ki, bütün mövcud beta-laktam antibakterial dərmanlarına müqavimət göstərə bilər [40, 41].

Aİ (Avropa İttifaqı) / AƏMA səviyyəsində *K.pneumoniae* izolyatlarının üçdə birindən çoxu (34,5%) antimikrob qruplarından ən azı birinə (ftorxinolonlar, sefalosporinlər, aminoqlikozidlər, karbapenemlər) davamlıdır. 2016-cı ildə Avropada ən yüksək orta müqavimət faizi sefalosporinlər (25,7%), ardından ftorxinolonlar (24,6%), aminoqlikozidlər (19,0%) və karbapenemlər (6,1%) üçün qeydə alınmışdır. *K.pneumoniae* izolyatları arasında 87,1%-də ESBL-pozitiv olaraq təyin edilmişdir [29].

Beləliklə immuniteti zəif olan xəstələr üçün infeksiya nəzarət qaydaları müasir onkologiyada müalicənin əsas hissəsidir və bu xəstə, səhiyyə xidmətinin təşkilin, cəmiyyət və tibb işçilərini əhatə edən çoxşaxəli yanaşmadan ibarətdir. Bu tədbirlərə əsasən əl gigiyenası, havanın keyfiyyəti, maneə izolyasiyası (məs., təsir növündən asılı olaraq xalatlardan, əlcəklərin, maskaların və gözlərin qorunması üçün vasitələr), profilaktik antibiotikoterapiya və cihazla əlaqəli infeksiyaların (mərkəzi venoz kateterlər, sidik kateterləri və s.) profilaktikası prinsiplərinə əsaslanır. Mikrobioloji monitoringin aparılması və patogenlərin təcrid olunmuş ştammlarının müqavimət fenotipinin öyrənilməsi xəstəxana infeksiyalarının epidemioloji nəzarətinin ən vacib elementidir və bunun əsası, profilaktik və epidemioloji tədbirlər kompleksinin vaxtında və adekvat formalaşdırılmasına imkan verir.

**Açar sözlər:** nozokomial infeksiyalar, neytropeniya, *S.aureus*, vankomisinə davamlı enterokokklar

## ƏDƏBİYYAT

1. Gourevitch D. Hippocratic medicine and the treatise *Airs, Waters and Places*. A short history of the beginnings and influence of a scientific error [article in Italian]. // *Med Secoli.*, 1995, v.7, p.425-433.
2. Pappas G., Kiriakou I., Falagas M. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. // *Int. J. Infect. Dis.*, 2008, v.12, p.347-350.
3. Breido I. The discovery and tragedy of Ignaz Semmelweis (on the 140th anniversary of his discovery). // *Akush. Ginekol. (Mosk)*. 1987, N4, p.73-74.
4. Juma PA. Hand hygiene: simple and complex. // *Int. J. Infect. Dis.*, 2005, v.9, p.3-14.
5. Gostin L. Public health law in a new century. Part I: law as a tool to advance the community's health. // *JAMA.*, 2000, v.283, p.2837-2841.
6. Stone P., Pogorzelska-Maziarz M., Reagan J. et al. Impact of laws aimed at healthcare-associated infection reduction: a qualitative study. // *BMJ Qual Saf.*, 2015, v.24, p.637-644.
7. Григорьевская З., Петухова И., Багирова Н. и др. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. // *Сибирский онкологический журнал*, 2017, №16, с.91-97.
8. Давыдов М.И. Инфекции в онкологии / М.И. Давыдов, Н.В. Дмитриева. - М.: Практическая медицина, 2009, 472 с.

9. Carvalho A., Lagana D., Catford J., et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with hematological malignancies. // *Infect. Dis. Health*, 2020, v.25, p.22–29.
10. Mikulska M., Averbuch D., Tissot F., et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. // *J. Infect.*, 2018, v.76, p.20-37.
11. Chong Y., Yakushiji H., Ito Y., et al. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. // *Int J Infect Dis.*, 2011, v.15, p.277-281.
12. Trifilio S., Helenowski I., Giel M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. // *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, v.18, p.1385-1390.
13. Lakshmaiah K., Malabagi A., Shetty R., et al. Febrile neutropenia in hematological malignancies: clinical and microbiological profile and outcome in high risk patients. // *J. Lab. Physicians.*, 2015, v.7, p.116–120.
14. Sammon J., Trinh V., Ravi P. et al. Health care-associated infections after major cancer surgery: temporal trends, patterns of care, and effect on mortality. // *Cancer*, 2013, v.119, p.2317-2324.
15. El Haddad L., Ghantaji S., Stibich M., et al. Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet disinfection system to decrease bacterial contamination in operating rooms. // *BMC Infect Dis.*, 2017, v.17, p.672.
16. Петухова И.Н. Современная стратегия профилактики хирургической инфекции у онкологических больных : дис ... д-ра мед. наук. Москва, 2006, 299с.
17. O'Grady N., Alexander M., Burns L., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. // *Am. J. Infect. Control.*, 2011, v.39, p.1-34.
18. Zakhour R., Chafitani A., Raad I. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. // *Lancet Infect Dis.*, 2016, v.16, p.241-250.
19. Richters A., Vliet M., Peer P. et al. Incidence of and risk factors for persistent Gram-positive bacteraemia and catheter-related thrombosis in haematopoietic stem cell transplantation. // *Bone Marrow Transplant*, 2014, v.49, p.264-269.
20. Akahane A., Sone M., Ehara S., et al. Central venous port-related infection in patients with malignant tumors: an observational study. // *Ups. J. Med. Sci.*, 2012, v.117, p.300-308.
21. Biffi R., Pozzi S., Agazzi A. et al. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. // *Ann Oncol.* 2004, v.15, p.296-300.
22. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З., Варлан Г.В. Микробиологический мониторинг и его значение в онкологической клинике. // *Новое в онкологии*, 2001, № 5, с. 467-471.
23. Ariza-Heredia E., Chemaly R. Update on infection control practices in cancer hospitals. // *CA Cancer J. Clin.*, 2018, v.68, 340–355.
24. Rolston K.V., Neshor L., Tarrand J.T. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review. // *Infect. Dis. Ther.*, 2014, N3, p.245-256.
25. Hernaiz-Leonardo J.C., Golzarri M.F., Cornejo-Juarez P. et al. Microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a 7-year review. // *Am. J. Infect. Control*, 2017, v.45, p.761-766.
26. Bhattacharya S., Goel G., Mukherjee S., Bhaumik J., Chandy M. Epidemiology of antimicrobial resistance in an oncology center in eastern India. // *Infect. Control Hosp Epidemiol.*, 2015, v.36, p.864-866.
27. Григорьевская З.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в онкологической клинике. / Автореф. Дис. Др. Мед. Наук: Москва, 2014. 226 с.
28. Raiane C., Natalia L., Fernanda S., Cristiane R. et al. Linezolid-resistant *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus hominis*: single and double mutations at the domain V of 23S rRNA among isolates from a Rio de Janeiro hospital // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2014, v.№80(4), p.307-310.
29. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2016. *Geneve* 2017. <http://www.ecdc.europa.eu>.
30. Prematunge C., Mac Dougall C., Johnstone J. et al. VRE and VSE bacteremia outcomes in the era of effective VRE therapy: a systematic review and meta-analysis. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2016, v.37, p.26-35.
31. Diaz Granados C., Zimmer S., Klein M., Jernigan J. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. // *Clin. Infect. Dis.*, 2005, v.41, p.327-333.
32. Matar M., Tarrand J., Raad I., Rolston K. Colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients with cancer. // *Am. J. Infect Control.*, 2006, v.34, p.534-536.
33. Hefazi M., Damraj M., Alkhateeb H. et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. // *Transplant Infect. Dis.*, 2016, v.18, p. 913-920.
34. Hachem R., Graviss L., Hanna H. et al. Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, v.25, p.391-394.
35. Kizny Gordon A., Mathers A., Cheong E. et al. The hospital water environment as a reservoir for Carbapenem-resistant organisms causing hospital-acquired infections—a systematic review of the literature. // *Clin. Infect. Dis.*, 2017, v.64, p.1435-1444.
36. Chemaly R., Simmons S., Dale C. et al. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. // *Ther Adv. Infect. Dis.*, 2014, N2, p.79-90.
37. Bhalla A., Pultz N., Gries D. et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2004, v.25, p.164-167.
38. Wang C., Jermg J., Cheng K. Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: clinical features, risk-factors and outcomes // *Clinical Microbiology and Infection.*, 2006, No12, p.63-68.
39. Traugott K., Echevarria K., Maxwell P. The *Pseudomonas aeruginosa* Conundrum // *Pharmacotherapy.*, 2011, No31 (6), p.598-608.
40. Poulou A., Voulgari E., Vrioni G. Imported KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infections control measures to restrain their dissemination // *Journal of Clinical Microbiology*, 2012, v.50, p.2618-2623.
41. Park Y., Yu J., Park K. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // *Microbiology and Infectious Disease*, 2011, N71, p.87-89.

## ONKOLOJİ XƏSTƏLİKLƏRİNİN PATOGENEZİNDƏ METALLOPROTEİNAZALARIN BİOKİMYƏVİ ROLU

*S.Ç Qəmbərova., G.İ. Əzizova, G.A. Cəfərova  
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

### BIOCHEMICAL ROLE OF METALLOPROTEINASES IN THE PATHOGENESIS OF ONCOLOGICAL DISEASES

*S. Gambarova, G. Azizova, G. Jafarova*

Prediction of metastases during oncological diseases is of great importance in the treatment of these diseases. Currently, special attention is paid to the role of metalloproteinases (MMP) in identifying tumors with a high metastatic potential. MMP belongs to the family of zinc- and calcium-dependent neutral endopeptidases and plays an important role in tumor transformation and metastasis by degrading practically all components of the extracellular matrix in vitro. MMP accelerates tumor dissemination by increasing the resistance of tumor cells to apoptosis. In recent years, studies have been conducted in the field of studying the role of MMPs in oncological diseases and using their inhibitors for therapeutic purposes. Studying the prognostic significance of MMP in metastasis and recurrence of oncological diseases is considered one of the important scientific directions.

**Key words:** proteolysis, metalloproteinases, metastasis, breast cancer, ovarian cancer

Onkoloji xəstəliklər dünyada, o cümlədən Respublikamızda vacib tibbi-sosial problemlərdən biridir. Son illər əhali arasında, o cümlədən əmək qabiliyyəti olan insanlar arasında onkoloji xəstəliklər sürətlə artır və bu xəstəliklər erkən əlilliyə və ölüm faizinin yüksəlməsinə səbəb olur. Qadınlar arasında bədxassəli törəmələr strukturunda süd vəzi xərçəngi (SVX) və yumurtalıqların xərçəngi yüksək faiz təşkil edir. SVX qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmənin strukturunda 1-ci yeri tutur və faktiki olaraq hər 18 qadımdan birində bu xəstəlikaşkarlanır [1, 2]. Belə ki, 2020-ci ildə 2,26 milyona yaxın insana SVX diaqnozu qoyulmuşdur. SVX-dən ölüm halları bütün xərçəng xəstəliklərindən ölüm nisbətində 6,9% təşkil edir [3]. 2018-ci ildə 300000 qadında yumurtalıq xərçəngi qeydə alınmışdır. Yumurtalıqların xərçəngi ginekoloji şişlərin içərisində ən yüksək letallıq faizinə malik olub, 5 illik yaşama göstəricisi 48,8% təşkil edir və qadın cinsiyyət orqanlarının xərçəngi xəstəliklərindən ölüm hallarının 47%-ni əhatə edir [4]. Həm SVX, həm də yumurtalıqların xərçəngi zamanı aşağı yaşama göstəricilərinə səbəb çox ehtimal ki, metastazvermənin ilk mərhələlərində dəqiq klinik simptomların olmaması, erkən diaqnostikanın və müalicənin vaxtında aparılmamasıdır [4]. Şişin progressivləşməsi və metastazverməsi zamanı aparılan sitotoksik terapiya və şüa terapiyası kimi ənənəvi müalicə üsulları müsbət nəticələr vermir, bu baxımdan metastazvermənin molekulyar-biokimyəvi mexanzimlərinin öyrənilməsi aktual olub, xərçəngin müalicəsində yeni terapevtik yanaşmaların müəyyən edilməsinə imkan verə bilər.

İndiki dövrə qədər yüksək metastatik potensiala malik şişləri müəyyən edən dəqiq meyarlar müəyyən edilməyib. Yeni və az invaziv müayinə metodlarının

tədbiqi, müasir diaqnostik biokimyəvi markerlərin müəyyən edilməsi zəruridir. Bu sahədə hüceyrədaxili proteoliz sisteminin öyrənilməsi perspektiv istiqamət hesab edilir. Proteoliz şişin böyüməsində, proliferativ aktivliyində, apoptoz və neongeenez proseslərində mühüm əhəmiyyət kəsb edən mürəkkəb sistemdir [5,6].

Proteolitik sistem hüceyrəxarici matriksin deqradasiyasında iştirak edir [6]. Hüceyrəxarici matriksin deqradasiyası şişin böyüməsində, invaziyasında, metastazverməsində və angiogenezdə həlledici əhəmiyyətə malikdir [7]. Belə ki, şiş hüceyrələrinin invaziv böyümə dərəcəsi və metastazverməsi onun ekstracellular matriksin (ESM) komponentlərini: bazal membranı və müxtəlif struktur zülallarından (kollagenlər, elastinlər, lamininlər və s.) ibarət hüceyrəarası stromanı parçalamaq qabiliyyətindən asılıdır [8, 9, 10]. Bazal membranın dağılması katepsinlər, serin proteazaları və s. kimi bir çox proteazaların sekresiyası hesabına baş verir. Proteoliz sisteminin mühüm komponentlərindən biri də metalloproteinazlardır (MMP). MMP sink- və kalsium-asılı neytral endopeptidazalar ailəsinə məxsus olub, in vitro hüceyrəxarici matriksin praktik olaraq bütün komponentlərini deqradasiya edərək şişin inkişafında mühüm rol oynayır [11, 12, 13, 14]. MMP iltihab, embriogenezi, toxumaların reparasiyası, neoangiogenezi, bədxassəli xəstəliklərdə şiş prosesinin transformasiyası və metastazverməsi kimi fizioloji və patoloji proseslərdə mühüm rol oynayır [10, 14]. Müəlliflər hesab edirlər ki, MMP şiş hüceyrələrinin apoptoza davamlılığını artıraraq şişin disseminasiyasını sürətləndirir. Angiogenezdə MMP-in funksional rolu bir çox eksperimental təcrübələrdə sübut edilmişdir. Bir çox xəstəliklərin, o cümlədən onkoloji xəstəliklərin müalicəsində bu

fermentlərin inhibitorları terapevtik vasitə kimi istifadə edilir [6, 13].

Bədxassəli törəmələrin patogenezinə metalloproteinazaların öyrənilməsi onkoloji xəstəliklərin gedişinin proqnozlaşdırılmasında böyük elmi-praktik əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Bu məqalədə MMP-in əsas xüsusiyyətləri, klassifikasiyası və şiş xəstəliklərinin patogenezinə biokimyəvi rolu araşdırılmışdır.

MMP əsasən şişi əhatə edən stromal hüceyrələrdə - fibroblastlarda, monositlərdə, endotel və xərçəng hüceyrələrində, eləcə də hepatositlərdə, makrofaqlarda, limfositlərdə, qranulositlərdə və trombositlərdə sintez edilir. İlk şiş toxumasını əhatə edən ESM-də, xüsusilə də stroma-şiş sərhədinin yaxınlığında da MMP-in aktiv ekspresiyası müşahidə edilir [8, 10, 13]. Fizioloji şəraitdə toxumalarda çox az miqdarda MMP mövcud olur və patoloji vəziyyətlərdə, o cümlədən xərçəng xəstəlikləri zamanı onun miqdarının artması müşahidə edilmişdir. MMP böyümə amilləri, sitokinlər və digər proteazalarla qarşılıqlı təsirdə olaraq hüceyrəxarici matriksin zülallarını parçalayaraq şişin invazivliyinə səbəb ola bilər, onların fəallığı şişin proqresivləşməsi, invazivliyi və metastazvermə qabiliyyəti ilə korrelyasiya təşkil edir [12, 15, 16].

MMP ailəsinin bütün nümayəndələrinin ümumi xüsusiyyətləri mövcuddur: onlar sink- və kalsium-asil proteinazalara aid olub, xelat agentləri ilə inhibisiya olunurlar [16]. Katalitik mərkəzində üç histidin qalığı ilə birləşmiş sink atomu yerləşir. Bazal membranların və matriksin bir və bir neçə komponentini hidrolizə uğradır [8, 12, 13]. Profermentlər şəklində sekresiya edilir və oxşar domen strukturuna malikdir. Profermentlər bir sıra proteinazaların, tiolmodifikasiyaedici amillərin və xelatrop reagentlərin köməkliyi ilə aktivləşir. MMP spesifik toxuma inhibitorları (MPPTİ-1 və MMPTİ-2) vasitəsilə inhibisiya olunur [8, 11, 12]. İn vivo şəraitdə MMP-in fəallığı onkogenlərinin transkripsiyasından, aktivatorlarından və ətraf mühitdə olan inhibitorların səviyyəsindən bilavasitə asılıdır. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, bu fermentlər adətən çox az miqdarda ekspresiya olunur və transkripsiyası isə hormonlar, sitokinlər (İL-1, İL-4, İL-6) və böyümə amilləri (EGF, HGF, TGFP, TNF-α) ilə tənzimlənir. Postranskripsion səviyyədə MMP-in fəallığı profermentin N-sonluğunun latentliyindən bilavasitə asılıdır. MMP-in fəallığı prodomenin parçalanmasından və katalitik saytlarla qarşılıqlı təsirdən asılıdır. Furinəbənzər prodomenə malik olan MMP (MMP-11, MT-MMPs, MMP-28) Holji kompleksində serin proteinazaların köməkliyi ilə fəallaşır. MMP-in fəallaşmasından sonra onların funksiyası endogen inhibitorlarla tənzimlənir [4, 8, 11]. Bir çox infeksiyalar və sərbəst radikalların artması MMP-in fəallığını sürətləndirir. Belə ki, sərbəst radikallar, xüsusilə də superoksid anionu NF-κB transkripsiyasına amilini fəallaşdırır və fermentin allosterik mərkəzinə təsir

göstərərək MMP-in transkripsiyasını sürətləndirir [9].

Onların DNT-si kollagenazaların DNT -si ilə yüksək homolojiya təşkil edir. Genlərin promotor sahələrində oxşar nizamlayıcı ardıcılığa malikdir. MMP aşağıdakı homoloji domenlərdən ibarətdir: 1). Sekretor funksiya daşıyan və ya plazmatik membrana daxil olmasını təmin edən siqnal peptid; 2). Fermentin aktiv mərkəzinin sinklə birləşməsi nəticəsində latent vəziyyətə keçən prodomen; 3). Sinktərkibli katalitik ferment; 4). Substrala qarşılıqlı əlaqə yaradan və fermentin spesifikliyinə təmin edən hemopeksin domeni; 5). Katalitik və hemopeksin domenləri birləşdirən prolin tərkibli şarnir domen. Ən kiçik metalloproteinaza olan MMP-7 və ya matrilizində hemopeksin domeni mövcud deyildir, bu da onun substrat spesifikliyinə təyin edir. MMP matriksin əsas komponentləri olan kollagenləri, jelatini, laminini, proteqlikanları və elastini, həmçinin adheziya amillərini və birləşdirici toxumanın digər zülallarını spesifik olaraq hidrolizə uğradır [8, 9, 16].

Hal-hazırda ədəbiyyatda 30-a yaxın MMP aşkar edilsə də, onlardan yalnız 23-ü insan toxumalarında tapılmışdır [17]. Struktur quruluşuna və substrat spesifikliyinə görə MMP bir neçə qruplara bölünür. Lakin, hələ də bəzi MMP-in əsas fizioloji substratları müəyyən edilməmişdir. Membran tipli MMP əlavə 20 aminturşu qalıqından ibarət transmembran domenə və kiçik sitoplazmatik domenə (MMP-14, MMP-15, MMP-16 və MMP-24) və ya bu fermentləri hüceyrə səthinə birləşdirən qlikozilfosfatidil-inozitol qalıqına (MMP-17 və MMP-25) malikdir. MMP-2 və MMP-9 jelatinazalara aid olub, onların tərkibində substratla birləşməsinə təmin edən fibronektinəbənzər domen mövcuddur [4, 6, 9, 12, 18]

Bununla yanaşı, MMP-in I, II və III tip interstisial kollagenləri hidrolizə uğradan kollagenazalar və IV tip kollageni hidrolizə uğradan jelatinazalar qrupları ayırd edilir. Bu MMP invaziv prosesləri inisiyasiya edir, belə ki, bazal membranlar əsasən IV tip kollagenə, hüceyrəxarici matriks isə I-III tip fibrilyar kollagenlərdən ibarətdir. Stromelizinlər proteqlikanları və bir sıra adheziya molekullarını hidroliz edir, membranla birləşmiş MMP pro-MMP-2-ni fəallaşdırır, kollagenləri isə parçalaya bilər [8, 9, 12].

Beləliklə, katalitik fəallığına görə MMP-in 6 sinfini ayırd edirlər: 1) I, II və III tip kollagenləri parçalaya bilən kollagenazalar (MMP-1, 8, 13, 14 və 18); 2). IV tip kollageni və jelatini parçalaya bilən jelatinazalar (MMP-2 və MMP-9); 3). kollagenləri, elastini, proteqlikanları və qlkioroteini hidrolizə uğradan stromelizinlər (MMP-3, 7, 10, 11, 26 və 27); 4). Elastini parçalayan elastazalar (MMP-12); 5). Bir çox funksiyaları yerinə yetirən, o cümlədən MMP-2-i fəallaşdıran membran tipli MMP (MMP-14, 15, 16, 17, 24 və 25); 6). Funksiyaları tam təsdiqlənməyən digər MMP (MPP-19, 20, 21, 22, 23 və 28) [8, 9, 14].

İlkin olaraq, MMP-in şişin gecikmiş mərhələsində

proqressivləşməsində, invaziya və metastazverməsində rolu göstərilə də, sonralar erkən onkogenezdə disseminasiyasına dair dəlillər müəyyən edilmişdir [19].

İlk dəfə hələ 80-cı illərin əvvəllərində MMP-in kanserogenezdə rolu haqqında dəlillər əldə etmişlər. Onlar müəyyən ediblər ki, melanomanın invaziyasında və metastazverməsi prosesində IV tip kollagenaza iştirak edir [19]. Hal-hazırda şiş xəstəliklərinin inkişafında MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 və MMP-13-ün rolu daha çox öyrənilmişdir. Ehtimal edilir ki, MMP həm şiş hüceyrəsinin özündə, həm də stromada müxtəlif boy amilləri və sitokinlərin təsirinə cavab olaraq sintez edilir [9, 15].

MMP-1 fibroblastlarda, xondrositlərdə, makrofaqlarda, keratinositlərdə, endotelial hüceyrələrdə və osteoblastlarda sintez edilir [16]. Onun sintezi epidermal böyümə amili, sitokinlər (TNF- $\alpha$ ), t-AMF və s. müxtəlif maddələrlə stimulyasiya edilir. Onun fəallığı toxuma inhibitorları (MPTİ-1 və -2) və alfa-2-makroqlobulin ilə inhibisiya edilir. MMP-1 kollagenin deqradasiyasında iştirak edərək hüceyrəxarici matriksin remodelləşməsində və toxumaların reqresiyasında iştirak edir [13]. Bir çox tədqiqatlarda MMP-1-in şişin invaziyasına və proqressivləşməsinə təsiri göstərilmişdir. MMP hüceyrə səthində olan G-zülalları ilə birləşmiş PAR1 (proteazalarla fəallaşan reseptor 1) reseptorları vasitəsilə şişin miqrasiyası və invaziyası siqnallarını ötürür. Məsələn, MMP1 PAR1 reseptorlarını parçalayaraq süd vəzisi xərçənginin invaziyasına və miqrasiyasına səbəb ola bilər. PAR1 həm də yumurtalıqların xərçəngi zamanı da aşkarlanır. Agarawal və həmmüəllifləri metalloproteinazalar kaskadını identifikasiya etmişlər, burada pro MMP-1 fəallaşaraq MMP-1-ə çevrilir və öz növbəsində PAR1 reseptorunu fəallaşdırır. MMP1-PAR1 yumurtalıqların karsinoması hüceyrələrindən angiogen amillərin sekresiyasını induksiya edir. Angiogen amillər isə endotelial boruların əmələ gəlməsinə və miqrasiyasına, yumurtalıqların epitelial şişlərinin invaziyasına səbəb olur [8].

MMP-2 (jelatinaza A və ya IV tip kollagenaza) əsasən mezenximal hüceyrələrdə (fibroblastlarda) toxumaların inkişafı və regenerasiyası zamanı ekspressiya olunur. Bundan əlavə, MMP-2 neytrofillərdə, makrofaqlarda və monositlərdə sintez edilir. MMP-2 -nin ekspressiyasının səviyyəsi stabil olub, sitokinlərin və böyümə amillərinin induksiyasından asılı deyildir. MMP-2 şiş toxumasında angiogenezin inhibisiyası üçün vacib amildir, onun ekspressiyası müxtəlif şiş törəmələri olan xəstələrin sidiyində və şiş damarlarının endotelisində əhəmiyyətli dərəcədə artır [12]. Bundan əlavə, MMP-2 digər metalloproteinazalarla birlikdə (MMP-7, MMP-9 və MMP-12) angiogenezi inhibisiya edir, IV tip kollagenin parçalanmasında iştirak edir [16, 18, 20]. Aparılan eksperimental təcrübələrdə MMP-2-nin defisitinin angiogeneze və yeni kapilyarların əmələ gəlməsinə təsir etmədiyi müəyyən edilsə də, digər

tədqiqatlarda MMP-2-nin toxuma kulturasına əlavə edilməsi nəticəsində fibrosarkoma hüceyrələrinin invaziyasının artması göstərilir. MMP-2 fibronektinin parçalanmasını kataliz edərək şiş hüceyrələri ilə mezotelial hüceyrələr arasında yüksək adheziya qabiliyyətinə malik proteolitik fraqmentlər əmələ gətirir, bu da metastazı inisiyasiya edir. Siçanlarda MMP-2-nin yüksək aktivliyi ilə SVX, yumurtalıqların xərçəngi və ağciyər karsinoması arasında əlaqə müəyyən edilmişdir, bu da fermentin şişin invazivlik potensialının artırmasını sübut edir [20]. Qlioma toxumalarında da jelatinazaların (MMP-2 və MMP-9) fəallığının artması müşahidə edilir, onların ekspressiyasının səviyyəsi ilə şişin aqressivlik dərəcəsi arasında korrelyasiya müəyyən edilmişdir. MPTİ-2-nin əlavə edilməsi şişin prevaskulyar mərhələdən vaskulyar mərhələyə keçidini inhibisiya edərək metastazların qarşısını alır [9, 13, 16].

MMP-3 (stromelizin -1) toxuma remodelləşməsi proseslərində, patoloji proseslərdə, o cümlədən SVX-nin metastazverməsində mühüm rol oynayır, belə ki, bu ferment süd vəzisinin differensiasiyasında və onun axarlarının yaranmasında mühüm fizioloji əhəmiyyətə malikdir. Kollorektal xərçəng zamanı MMP-1 və MMP-3-ün genlərinin polimorfizmi müəyyən edilmişdir. Belə ki, MMP-1 -1607ins/delG və MMP-3-1612ins/delA genotipləri xəstəliyin yüksək metastaz riski və pis proqnozu ilə korrelyasiya təşkil edir. Bir çox tədqiqatçıların mülahizələrinə görə, MMP-3 yeganə kokanserojen amil hesab edilir [11, 16].

MMP-7 (matrilizin) normal və patoloji zədələnmiş toxumaların epitelial hüceyrələrində ekspressiya olunur, əsasən müxtəlif ekzokrin vəzilərin və endometriya axarlarının sekretor epitelisində lokalizasiya olunub [11]. Bir çox şiş xəstəlikləri, o cümlədən süd vəzisi, yoğun bağırsağ, prostat vəzi, mədə, bağırsaqların yuxarı şöbələrinin, ağciyərlər və dəri xərçəngi zamanı MMP-7-nin ekspressiyasının artması müşahidə edilir [19]. Bağırsaqlarda onun transkripsiyası Ets transkripsiya amilləri ilə, tənəffüs yollarında isə Pseudomonas aeruginosa çöpləri ilə fəallaşır. Bu MMP-nin yüksək ekspressiyası süd vəzilərinin vaxtından əvvəl differensiasiyasına və kişi sonsuzluğuna səbəb olur. MMP-7-nin geni 11q21-q22 xromosomunda lokalizasiya olunur və Tayvan populyasiyasında onun A-181G və C-153T genotipləri ilə SVX riski arasında əhəmiyyətli əlaqənin olması sübut edilmişdir [21].

MMP-7 geniş proteolitik fəallığa malik olub, hüceyrəxarici matriksin bir çox zülallarını: IV tip kollageni, proteoqlikanları, jelatinləri, laminin, aqtrekan, entaktin, elastin və versikanı proteoilzə uğradır, endotelial hüceyrələrin proliferasiyasını artırır, endotelidə MMP-1 və MMP-2-nin ekspressiyasını sürətləndirir, in vivo angiogenezi induksiya edir. MMP-7 plazminogenin aktivatoru, pro-MMP-1, -2, -9 kimi digər proteinazaları da aktivləşdirərək osteopontin kimi əlavə substratları parçalaya bilir [8, 19].

Struktur quruluşuna görə, MMP-7 ən kiçik MMP olub, iki domendən: prodomen və katalitik domendən ibarətdir. Profermentdən N-terminal hissənin qopması nəticəsində fəal formaya keçir. Matrilizin/MMP-7 ümumi katalitik domenə və sink-birləşdirici sahəyə və hemoksinəbənzər domen qalıqına malikdir. Siçan modelləri üzərində aparılan tədqiqatlar göstərir ki, MMP-7-nin yüksək ekspressiyası süd vəzisi xərçənginin sürətli inkişafına səbəb olur [6]. S. Strand və həmmüəllifləri göstərir ki, MMP-7-nin endogen ekspressiyası limfositlərin səthində CD75-in sürətli sintezinə səbəb olur və şiş hüceyrələrinin T-hüceyrələrinin sitotoksik təsirinə həssaslığını artırır [22]. Bu dəlillər MMP-7-nin ekspressiyası ilə şiş hüceyrələrinin apoptoza rezistentliyi arasında əlaqəni sübut edir. MMP-7-nin şişin erkən inkişafında rolu məlum olsa da, təsir mexanizmi hələ məlum deyildir. Ehtimal edilir ki, əsas xüsusiyyət şiş hüceyrələrinin apoptoza rezistentliyinin yaranmasıdır. MMP-7 tərəfindən CD95 (Fas/APO-1) liqandının parçalanması şiş hüceyrələrini kimyəvi dərman preparatlarının sitotoksiki təsirindən qoruyur və epitelial hüceyrələrin apoptozunu sürətləndirir [16].

MMP-7 toxumaların remodelləşməsində, angiogenezdə, hüceyrələrin proliferasiyası, miqrasiyası və differensiasiyası, apoptozda və şişin böyüməsində mühüm rol oynayır. Membran reseptorlarının parçalanmasında, FAS apoptoz liqandlarının yaranmasında, xemokinlərin və sitokinlərin aktivləşməsində və fəallığının azalmasında iştirak edir. MMP-7 bazal membranları angiogenez yolu ilə parçalayaraq matriksi deqradasiyaya uğradır. MMP-7 hüceyrəxarici matriksdə, xüsusilə də vəzili epitelidə proteoqlikanların və qlikoproteinlərin hidrolizini törədir. MMP-7 öz növbəsində hüceyrə adheziyası molekullarını, sitokinləri, böyümə amillərini və onların reseptorlarını aktivləşdirərək hüceyrənin fizioloji proseslərində iştirak edir. Matrilizin TGF- $\beta$ -ni aktivləşdirərək şişin invaziyasına və angiogenezə səbəb olur. Belə bioaktiv molekullara TNF- $\alpha$ , heparin-birləşdirici epidermal böyümə amili (HB-EGF), E-kadeqrin,  $\beta$ 4-inteqrinlər aid edilir [9, 15]. Yumurtalıqların xərçəngi zamanı şiş toxumalarında MMP-7-in qatılığı digər MMP-a nisbətən daha çox yüksəlidir. Matrilizin özünü yumurtalıqların bədxassəli və xoşxassəli şişlərinin differensiasiyasında perspektiv marker kimi təsdiqləyib və onun səviyyəsi şişin yayılması ilə korrelyasiya təşkil edir. Acar MMP-7 qida borusunun adenokarsinomasında ekspressiya olunan əsas metalloproteinazadır və onun ekspressiyası şişin histoloji aqressivliyi ilə korrelyasiya edir [16].

Bir çox eksperimental tədqiqatlarda MMP-7-nin yumurtalıqların xərçəngində rolu təsdiqlənmişdir. F. Zohny yumurtalıqların xərçənginin diaqnostikasında MMP-7-nin rolunu öyrənərkən, göstərmişlər ki, MMP-7-in səviyyəsi xoşxassəli və kontrol qrupuna daxil olan qadınlarla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artır, CA125 onkomarkeri ilə birlikdə yüksək diaqnos-

tik və proqnostik əhəmiyyətə malikdir [23]. Bədxassəli yumurtalıqların şişlərinin 80%-ində MMP-7-in qatılığı normal və ya xoşxassəli şişlərlə müqayisədə (40%) əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olur [8, 14].

J. Brun və həmmüəllifləri apardıkları immunohistokimyəvi tədqiqatlarda yumurtalıqların xərçəng hüceyrələrində MMP-7-nin stromal ekspressiyasının yüksək olduğunu göstərsə də, onun proqnostik əhəmiyyətinin olmadığını nəzərə çatdırmışdır [15].

M. Silanpaa və həmmüəllifləri isə 228 nəfərdə yumurtalıqların adenokarsinoma toxumalarında MMP-7-nin ekspressiyasını öyrənərkən, fərqli maraqlı nəticələr əldə etmişlər. Belə ki, müəyyən ediblər ki, matrilizin aşağı səviyyəsi yumurtalıq xərçənginin yüksək bədxassəliyi və şiş prosesinin yayılması ilə korrelyasiya edir. Bu xəstələrdə MMP-7-nin qatılığının artması residivizə yaşama göstəricilərinin yüksəlməsi üçün müsbət proqnostik amil hesab edilir [8].

Aparılan çoxsaylı tədqiqatların ziddiyyətli nəticələrini nəzərə alsaq da, matrilizin proteolitik aktivliyinin şişin invaziyasında və metastazverməsində mühüm əhəmiyyətini inkar etmək olmaz. Belə ki, MMP-7 yumurtalıqların törəmələrinin diaqnostikasında, şiş prosesinin yayılmasının qiymətləndirilməsində, aparılan müalicənin effektivliyinin monitorinqində böyük əhəmiyyət kəsb edə bilər [15].

MMP-7 promatrizilin kimi sekresiya edilir, o, digər MMP, endoproteinazalar, plazmin və tripsinin köməkliliyi ilə fəallaşır. MMP-7 Erb4 reseptorunu fəallaşdıraraq heparinbirləşdirici böyümə amilinin sələfinin xarici domenini parçalayır və nəticədə apoptozu inhibisiya edir. MMP-7 TNF-alfa kmi proapoptotik fəallığa malik olan sitokini parçalayır. Matrilizin, kanserogenozda mitogen və antiapoptogen effektə malik İBA sistemlərinə daxil olan zülalları parçalayaraq şiş hüceyrəsinin böyüməsi və yaşamasına səbəb olur [15].

Bədxassəli yumurtalıqların şişləri olan 28 xəstə üzərində aparılmış tədqiqatda da MMP-7-nin qatılığının xoşxassəli yumurtalıqların şişləri ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə artması göstərilmişdir, bundan əlavə onların qatılığının əməliyyatdan sonra azalması müşahidə edilmişdir. Alınan nəticələr MMP-7-nin yumurtalıq şişlərinin diaqnostikasında effektiv marker olduğunu göstərir [15].

MMP-9 (jelatinaza B) molekulların kütləsi 92 kDa olan proferment şəklində sintez edilir. MMP-9-un substratlarına denaturasiya olunmuş I tip kollagen (jelatin), IV, V, VII, X və XI tipli nativ kollagenlər, fibrinogen, vitronektin, İL-1 və entaktin aid edilir [11, 13, 16]. MMP-9 keratinositlərdə, monositlərdə, leykositlərdə, makrofaqlarda və fibroblastlarda sintez edilir. MMP-9 IV tip kollagenə və fibrinoktenə substrat spesifikliyinə malikdir. MMP-9-un iştirakı ilə fibronektinin parçalanması nəticəsində yaranan TGF-beta digər MMP-in transkripsiyasını induksiya edən transkripsiya amillərini fəallaşdırır. Bununla da, şiş hüceyrələrinin matriksə

nüfuz etməsi və metastatik olaraq möhkənlənməsinə şərait yaradır. MMP-9 hüceyrəxarici matriksdə şiş hüceyrəsinin miqrasiyasında mühüm rol oynayır [12, 16].

Əslində onun qatılığı aşağı olur, lakin onun sin-tezi sitokin/xemokin, TNF-alfa və iltihab hüceyrələri tərəfindən indiksiya olunur. MMP-9 iltihab prosesində, toxumaların remodelləşməsi və reparasiyasında, sitokinin sintezində iştirak edir. MMP-9-un promoter sahəsində iltihab sitokinlərini induksiya edən NF-kB və AP-1 kimi saytlar mövcuddur. MMP-9 atritin və xərçəngin patogenezinə iştirak edən hüceyrələrin (T-hüceyrələr, mononuklear faqositlər, sinovial fibroblastlar, metastatik şiş hüceyrələri) bazal membrana invaziyasını sürətləndirir [14]. MMP-9 müxtəlif hüceyrələrdə latent TGF- $\beta$ -ni parçayaraq onu fəallaşdırır və bununla da fibrinogen amilinin fəalaşması hesabına fibrolitik reaksiyalarda iştirak edir. Stromal elementləri əridərək yeni kapilyarların yaranmasına və angiogeneza səbəb olur. Eksperimental tədqiqatlarda MMP-9-un şiş toxumasının angiogenezinə, həmçinin epitelial onkogenezdə birbaşa rolu müəyyən edilmişdir. Belə ki, yumurtalıqların xərçəngi zamanı şiş hüceyrələrində xoşxassəli şişlərlə müqayisədə MMP-9-un qatılığının yüksəlməsi şişin invaziyasının sürətlənməsinə səbəb olur. Bütün bu dəlillər MMP-9-un angiogenezdə rolunu və şişin bədxassəli fenotipi ilə korrelyasiyasını göstərir [8, 9, 18].

MMP-9 spesifik mexanizmlər vasitəsilə angiogenezi sürətləndirir, yeni kapilyarların yaranmasında iştirak edən perisitlərin yaranmasını, damarların keçiriciliyini təmin edir, endotelial hüceyrələrin bir çox funksiyalarını tənzimləyir. MMP-9-un defisiti insan neyroblastomasında ksenoqraftlarda mikrodamarların perisitlərlə məsaməli örtülməsinə, neovaskulyarizasiyanın pozulmasına, iltihab hüceyrələrinin defisitə səbəb olur. Siçanlarda MMP-9-hemopoetik hüceyrələrin transplantasiyası iltihab hüceyrələrinin və neovaskulyarizasiya ksenoqraftının bərpasına səbəb olur. Göstərilir ki, MMP-9 ESM-in məhsullarını parçalayaraq, hüceyrə səthində olan reseptorların transaktivləşməsini modifikasiya edir, perisitlərin proliferasiyasını sürətləndirir [24]. MMP-9-un angiogenezdə və vaskulyarizasiyada rolu təkcə onun ESM nativ və denaturasiya olunmuş kollagen komponentlərinə qarşı katalitik fəallığı ilə deyil, həmçinin müxtəlif sitokinin və xemokinin fəalaşdırılmasına, angiogen boy amillərinin sekresiyasına əsaslanır. Eyni zamanda göstərilir ki, şişin neovaskulyarizasiyası sümük iliyində əmələ gələn sələf hüceyrələrdən də asılıdır. Belə ki, ilkin şiş hüceyrələrində sintez olunan MMP-9 VEGF mexanizmləri vasitəsilə yerli təsir göstərir [12]. Başqa sözlə, MMP-9-un proangiogen rolu müxtəlif mexanizmlər vasitəsilə realizə olunur. MMP-9 eyni zamanda proangiogen amil kimi təsir göstərə bilər, belə ki, o, antoangiogen xüsusiyyətlərinə malik endogen inhibitorların proteolitik generasiyasını təmin edir. ESM-

in proteinlərindən yaranan inhibitorlar hüceyrəxarici qeyri-matriks molekullarının sələfləridir. Belə endogen inhibitorlara plazminogendən yaranan angiostatin, IV tip lolagenin NC1-domeninin törəməsi –tumstatin və XVIII tip kollagenin sələfi olan endostatin aid edilir. Məsələn, tumstatin bazal membranın IV tip kollageninin alfa3 zəncirinin proteolizi zamanı yaranır və MMP-2, -3 və -13 metalloproteinazların sintezini stimulyasiya edir. MMP-3, -7, -9 və -13 endostatinin generasiyasında fəal iştirak edərək angiogeneza inhibisiyaedici təsir göstərə bilər. Göründüyü kimi, MMP-in iştirakı ilə proteoliz zamanı yaranan hər hansı spesifik antiangiogen amillərinin defisiti şişin böyüməsinə və vaskulyarizasiyasına səbəb ola bilər [8, 12, 16].

MMP-9 qeyri-aktiv proferment şəklində sekresiya edilir. MMP-9-un ekspresiyası bir neçə molekulyar mexanizmlərin köməkliliyi ilə (kinazalarla, mitogen aktivləşmiş proteinkinaza, fosfoinozitolid-3-kinaza-proteinkinaza) tənzimlənir. MMP-9-un sekresiyasında hüceyrə səthində yerləşən adheziya reseptoru olan CD44 transmembran qlipoproteinini də mühüm rol oynayır. Göstərilir ki, MMP-9 geninin söndürülməsi CD44-ün ekspresiyasını zəiflədərək şiş hüceyrələrinin miqrasiyasını və invazivliyini azaldır. İn vitro eksperimental tədqiqatlar göstərir ki, CD44-MMP-9 xəttinin inhibisiya edilməsi şişin yayılmasının qarşısının alınması istiqamətində yeni terapeutik imkanlar yarada bilər [25].

Bir sıra tədqiqatlarda yumurtalıqların xərçəngi zamanı MMP-9-un səviyyəsi ilə xəstələrin klinik nəticələri arasında asılılıq müəyyən edilsə də, alınan dəlillər ziddiyyətli olmuşlar. Belə ki, MMP-9 stromada şişin promotoru funksiyası rolunu oynadığı halda, epitelidə əksinə şişin inkişafının qarşısını alır [4]. Məsələn, aparılan bir tədqiqatda yumurtalıqların seroz xərçəngi zamanı MMP-9-un ekspresiyasının sürətlənməsi yüksək ölüm riski yaradır, digər tədqiqatda isə müəyyən edilmişdir ki, yumurtalıqların epitelial xərçəngində MMP-9 heç bir proqnostik əhəmiyyətə malik deyildir. Başqa bir tədqiqatda göstərilir ki, MMP-9 yumurtalıqların, xüsusən də yumurtalıqların seroz xərçəngi zamanı müsbət proqnostik əhəmiyyət kəsb edir [12, 26]. Məlum olmuşdur ki, xəstəliyin gecikmiş mərhələlərində, III və IV mərhələsində və aşağı differensiasiyalı histoloji tiplərində MMP-9-un qatılığının artması müsbət proqnostik xüsusiyyət göstərsə də, xəstəliyin ilk I və II mərhələsində əksinə olaraq mənfi proqnoza malikdir. Yarlanmış bu ziddiyyətlər daha geniş miqyaslı tədqiqatların aparılmasını zəruri edir [4, 10, 13, 16].

SVX zamanı normal süd vəzisi toxuması ilə müqayisədə MMP-9-un ekspresiyasının artması müşahidə edilir. Xüsusilə də, MMP-9-un mRNT-nin yüksək ekspresiyası süd vəzisinin paycıq karsinomasının invaziyasında mühüm rol oynayır. MMP-9-un ekspresiyasının sürətlənməsi nəticəsində metastazvermə və residiv tezliyinin artması klinik əhəmiyyət kəsb edir. MMP-9-un differensial ekspresiyası SVX-nin



daha aqressiv yarım tipləri ilə sıx əlaqəlidir [12, 18, 20]. MMP-9-un yüksək ekspressiyası əsasən üçqat neqativ və HER2+ yarım tiplərində daha çox qeydə alınmışdır. HER2+ yarım tiplərində MMP-1, MMP-9, MMP-11 və MMP-13 metalloproteinazaların sürətli ekspressiyası müşahidə edilmişdir. MMP-9-un yüksək ekspressiyası hüceyrə proliferasiyasının fəallaşmasına səbəb olur və bunu Ki67-nin səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artması sübut edir [26, 27].

SVX xəstələrində MMP-9-un yüksək ekspressiyası xəstəliyin pis proqnozu və şişin patoloji mərhələsi ilə də sıx əlaqəlidir. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlarda aşkar etmişlər ki, MMP-9-un inhibitorunun tətbiqi SVX-nin baş beyinə metastazlarının qarşısını alır [27]. Bu xəstələrdə MMP-2 və MMP-9-un səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə artması SVX-nin diaqnostikasında böyük əhəmiyyət kəsb edə bilər [20, 28].

MMP-13 (kollagenaza-3) geniş substrat spesifikliyinə malik olub, şişlərin invaziyasında və metastazverməsində mühüm rol oynayır. MMP-13 proteoqlikanlara, fibronektinə, fibrillinə, IV, IX, X və XIV tip kollagenlərə qarşı substrat spesifikliyi göstərir [11]. Molekul çəkisi 19,6 kDa olan MMP-13 ilk dəfə südvəzisi karsinoması hüceyrələrində, sonra isə bir çox hüceyrələrdə, o cümlədən endotel qişanın hüceyrələrində aşkar edilmişdir. Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, müxtəlif şiş xəstəliklərində, o cümlədən baş və boyunun, yuxarı tənəffüs yollarının, qırtlaq, vulvanın yastı hüceyrəli şişləri zamanı MMP-13 fermentinin ekspressiyası əhəmiyyətli dərəcədə artır [29]. Bəzi tədqiqatlarda isə bu fermentin əsasən şişin stromasında ekskresiyası göstərilir. Ehtimal edilir ki, şiş hüceyrələrində sekresiya edilən TFG-beta və İL-1 fibroblastlarda MMP-13-ün sintezini stimulyasiya edir. Son tədqiqatlar göstərdi ki, MMP-13 prostat vəzi və SVX-nin monitorinqində mühüm diaqnostik marker kimi istifadə edilə bilər [4, 11, 29]. MMP-13 SVX-nin metastazverməsində və invaziyasında mühüm rol oynayır, xəstəliyin diaqnostikasında, xüsusən də HER2 və Basel yarım tiplərinin təyində proqnostik indikatorlardan biri hesab edilir [27]. Eyni zamanda müəyyən edilmişdir ki, MMP-13-ün yüksək ekspressiyası pasiyentlərin yaşama göstəricilərinin azalmasına səbəb ola bilər. Onun fəallığının artması kolorektal xərçəng və yumurtalıqların xərçəngi zamanı yaşama göstəricilərinin pis proqnozudur. Bu fermentin yüksək ekspressiyası əsasən endotelial hüceyrələrdə müəyyən edilmişdir [4, 10, 13, 29]. Bir sıra tədqiqatlarda göstərmişlər ki, zədələnmiş epitelial hüceyrələrin plazmatik membranında NO MMP-13-ün sekresiyasını artıraraq epitelial toxumaların remodelləşməsinə və endotelial hüceyrələrin miqrasiyasını sürətləndirir [13, 16].

MMP-14 və ya I-membrantipli metalloproteinaza (MT1-MMP) əsasən pro-MMP-2-ni fəallaşdırır, insanın şiş hüceyrələrində ekspressiya olunur, potensial substratlarına kollagen, fibronektin, laminin və aqrekan aid edilir. Bundan əlavə, MMP-14 pro-MMP, CD44,

inteqrinləri, ASLP-in reseptorlarını, İL-8, TNF-alfa-nı parçalayaraq şişin proqressivləşməsinə səbəb ola bilər. MMP-14 melanoma, SVX və mədə karsinoması kimi xərçəng xəstəliklərinin hüceyrə invaziyasına səbəb olur. Belə ki, MMP-14 angiogenezdə mühüm rol oynayır, onun proangiogenezi mexanizmlərinə hüceyrəxarici matriksin dağıdılması, VEGF kimi angiogen amillərin sintezinin sürətlənməsi, hüceyrənin səthində CD44 və SİP (sfıqozin-1-fosfat) kimi molekullarla qarşılıqlı təsiri, antiangiogen amillərin deqradasiyası kimi xüsusiyyətləri aid edilir. Bu mexanizmlər fizioloji və patoloji vəziyyətlərdə angiogenezi sürətləndirə bilər [16]. Bundan əlavə, MMP-14-ün substratları olan proTGF $\beta$  və TGF $\beta$ -yə qarşı reseptorlar kapilyarların yaranmasında və angiogenezdə müəyyən əhəmiyyət kəsb edə bilər. Bir sıra eksperimental modellərdə şiş hüceyrəsinin və endotel hüceyrələrinin miqrasiyasında və invaziyasında MMP-14-ün iştirakı göstərilmişdir [13, 18, 25].

MPP-15 əsasən yumurtalıqların, sidik axarlarının, süd vəzisinin karsinoması, qliblastomalar zamanı əhəmiyyətli dərəcədə artır. Şiş xəstəliklərində onun səviyyəsi şişin invazivliyi ilə korrelyasiya edir [13, 16].

Metalloproteinazaların şişin proqressivləşməsində və invaziyasında rolunu nəzərə alaraq bu sahədə onların aktivliyinin zəiflədilməsi istiqamətində çoxsaylı tədqiqatlar aparılmışdır. Bir çox klinik təcrübələrdə bədxassəli törəmələrin müalicəsində MMP-nin inhibitorlarından istifadə edilir. MMP-nin proetolitik aktivliyi spesifik toxuma inhibitorları (MMPTİ) ilə yanaşı qeyri-spesifik inhibitorlar olan alfa-2-makroqlobulin və alfa-1-antiproteinaza tərəfindən inaktivləşir. MMPTİ həm aktiv, həm də qeyri-aktiv MMP ilə birləşir və qeyri-kovalemt komplekslər əmələ gətirərək onları inaktivləşdirir [8, 19].

Son illərdə onkoloji xəstəliklər zamanı matriks metalloproteinazalarının rolunun öyrənilməsi və onların inhibitorlarının terapevtik məqsədlə tətbiqi sahəsində tədqiqatlar aparılır. Bu sahədə mövcud olan bir sıra preparatlar klinik təcrübə mərhələsindədir və bu da ilk növbədə onların in vivo şəraitdə çox kiçik fəallığa malik olması ilə əlaqədardır. Son illər MMP-2 və ya MMP-13-ə qarşı spesifik inhibitorlarının yaradılması şişin modullərində və spontan şişlər yaradılan heyvanlarda şişin tormozlanmasına səbəb olmuşdur. MMPTİ təsiri yalnız in situ şəraitdə öyrənilmişdir, lakin in vivo aparılan tədqiqatlarda əks nəticələrə də rast gəlinir. Belə ki, bəzi MMPTİ-nun təcrübə (singen) şişçalarına infuziya edilməsi şişin qaraciyərə metastazına səbəb olmuşdur. Bunu ilk növbədə həmin şişçaların qaraciyərində angiogen amillərin (FGF-beta, angiogenin) sintezi ilə əlaqələndirirlər [14, 30].

Çoxsaylı eksperimental tədqiqatlar proteaz inhibitorlarının şişəleyhinə təsirinin öyrənilməsi istiqamətində ümidverici nəticələr əldə etməyə imkan verə bilər. Proteazaların çoxsaylılığını və onlar arasındakı mürəkkəb qarşılıqlı əlaqələri nəzərə alaraq hər bir şiş xəstəliyində

MMP-in kompleks şəkildə tədqiq edilməsi konkret inhibitorların seçilməsində və ümumi müalicənin nəticələrinin yaxşılaşdırılmasında real effektlər verə bilər. Bundan əlavə, MMP-in onkoloji xəstəliklərin metastazvermə və residivverməsində proqnostik əhəmiyyətinin öyrənilməsi mühüm elmi istiqamətlərdən biri hesab edilir.

**Açar sözlər:** proteoliz, metalloproteinazalar, metastaz, süd vəzi xərçəngi, yumurtalıqların xərçəngi

## ƏDƏBİYYAT

- Sung H., Ferlay J., Siegel R. 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. 209–49.
- Thorat M., Balasubramanian R. Breast Cancer Prevention in High-Risk Women // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2020, v. 65, p. 18–31.
- Loibl S., Poortmans P., Morrow M. et al. Breast Cancer // *Lancet*, 2021, v.397, p. 1750–1769.
- Zeng L., Qian J., Zhu F. et al. The prognostic values of matrix metalloproteinases in ovarian cancer // *J. Int. Med. Res.*, 2020, v. 48, p.69-83.
- Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Гуреева Т.А. и др. Роль протеолитических систем стромы в опухолевой прогрессии (обзор) // *Общая реаниматология.*, 2019, v.15, p.106-126.
- Клишю Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе // *Сибирский онкологический журнал*, 2003, №2, с.62-70.
- Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В. и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор) // *Современные технологии в медицине*, 2019, т. 11, №2, с.133-149.
- Al-Alem L., Curry T. Ovarian cancer: involvement of the matrix metalloproteinases // *Reproduction*, 2015, v.150, p.55-64.
- Carey P., Low E., Harper E. et al. Metalloproteinases in Ovarian Cancer // *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, v. 22, p.3403.
- Wang S., Jia J., Liu D. et al. Matrix Metalloproteinase Expressions Play Important role in Prediction of Ovarian Cancer Outcome // *Sci. Rep.*, 2019, v.9, p.11677.
- Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях и участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей // *Онкология*, 2010, т.12, №2, с.108-117.
- Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В. и др. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников // *Молекулярная медицина*, 2013, № 6, с.11-20.
- Cui N., Hu M., Khalil R. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases // *Prog Mol Biol Transl Sci.*, 2017, v.147, p.71–73.
- Quintero-Fabián S., Arreola R., Becerril-Villanueva E. et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer // *Front Oncol.*, 2019, v.9, p.1370.
- Князев Р.И., Бокин И.И., Баринов В.В. Роль матриксной металлопротеиназы 7 при раке яичников (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы*, 2015, т.11, с.67-71.
- Ярмолинская М.И., Молотков, А.С., Денисова, В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2012, т.61, с.113-125.
- Григорьева И.Н. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях поджелудочной железы // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*, 2010, № 1, с.21-24.
- Ren F., Tang R., Zhang X. et al. Overexpression of MMP Family Members Functions as Prognostic Biomarker for Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*, 2015, v.10, p.135-144.
- Баринов В.В., Князев Р.И. Бокин И.И. и др. Матриксная металлопротеиназа 7 при раке тела матки (обзор литературы) // *Онкогинекология*, 2017, № 1, с. 31-36.
- Heo D., Choi H., Yeom M. et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 predict lymph node metastasis in breast cancer patients // *Oncology*, 2014, v.31, p. 1567-1572.
- Chou A., Hsiao C., Shih T., et al. The Contribution of Matrix Metalloproteinase-7 Promoter Genotypes in Breast Cancer in Taiwan // *Anticancer Research*, 2017, v.37, p.4973-4977.
- Strand S., Vollmer P, Abeelen L. et al. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumour cells // *Oncogene*, 2004, v.23, p.3732-3736.
- Zohny S., Fayed S. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), CC chemokine ligand 18 (CCL 18) and CC chemokine ligand 11 (CCL 11) as a markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer // *Med Oncol.*, 2010, v.27, p.1246–1253.
- Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances // *Sensors (Basel)*, 2018, v.18, p.3249.
- Joseph C., Alsaleem M., Orah N. et al. Elevated MMP9 expression in breast cancer is a predictor of shorter patient survival // *Breast Cancer Res Treat.*, 2020, v.182, p.267-282.
- Cheng T., Chen P., Chen J. et al. Landscape Analysis of Matrix Metalloproteinases Unveils Key Prognostic Markers for Patients With Breast Cancer // *Front. Genet.*, 2022, v.12, p.86-100.
- Yousef E., Tahir M., St-Pierre Y. et al. MMP-9 expression varies according to molecular subtypes of breast cancer // *BMC Cancer*, 2014, v.14, 609 p.
- Hu X., Li D., Zhang W. et al. Matrix metalloproteinase-9 expression correlates with prognosis and involved in ovarian cancer cell invasion // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2012, v.286, p. 1537-1543.
- Kotepui M., Punsawad C., Chupeerach C. et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-13 in association with invasion of breast cancer // *Contemp Oncol (Pozn.)*, 2016, v.20, p.225-228.
- Winer A., Adams S., Mignatti P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors in Cancer Therapy: Turning Past Failures Into Future Successes // *Mol. Cancer Ther.*, 2018, v.17, p.1147-1155.

# ANTRASİKLİN TƏRKİBLİ SXEMLƏR İLƏ KOMBİNƏ OLUNMUŞ KİMYATERAPİYA APARILAN ONKOLOJİ XƏSTƏLƏRDƏ YARANMIŞ KARDİOTOKSİKLİYİN ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞI KOMPONENTİNİN DƏYƏRLƏNDİRİLMƏSİ

*S.R. Bayramzadə, N.İ. Mehdiyeva, Y.K. Rüstəmov, M.M. Baxşiyev*  
*Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

## EVALUATION OF THE HEART FAILURE COMPONENT OF CARDIOTOXICITY IN ONCOLOGY PATIENTS UNDERGOING COMBINED CHEMOTHERAPY WITH ANTHRACYCLINE-CONTAINING REGIMENS

*S. Bayramzade, N. Mehdiyeva, Y. Rustamova, M. Bakhshiyev*

Cardiovascular complications of cancer treatment are called cancer treatment-related cardiovascular toxicity (CTCT). The aim of the presented research work is to evaluate the characterization and diagnostic aspects of intergroup heart failure associated with chemotherapy combined with anthracycline-containing regimens in patients with breast cancer.

20-65 years old 50 and 70 patients (all female, mean age  $51.5 \pm 0.9$  years), who were clinically healthy from a cardiological point of view and underwent chemotherapy combined with anthracycline-containing regimens, diagnosed with breast cancer, were included in the study.

When evaluating the results of clinical observation, transthoracic echocardiography and NT-proBNP examination conducted in patients before the start of chemotherapy courses and 1 year after the end of the courses, violations of the systolic and diastolic functions of the left ventricle were found in most of the patients.

**Keywords:** chemotherapy, anthracyclines, heart failure, NTproBNP, TTE

Dünyanın inkişaf etmiş ölkələrində xərçəng xəstəliyi səbəbi ilə ölüm ürəyin işemik xəstəlikləri səbəbindən baş verən ölümlərdən sonra ikinci yerdə dayanır. Son illərdə xərçənglə bağlı ölümlərdə stabil azalma müşahidə edilir ki, bu da xərçəngdən sağ qalanların davamlı artması ilə əlaqələndirilir [14]. Son illərdə xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicələrinin progressiv olaraq inkişafı xərçəng xəstələrinin sağ qalmasını artırsada, paralel bir şəkildə əlavə təsirlərinə bağlı olaraq xəstəlik və ölüm faizlərini də artmaqdadır [7]. Belə əlavə təsirlərdən biri, xüsusəndə ən önəmlisi ürək-damar xəstəlikləridir. Xərçəngdən sağ qalan xəstələrdə əsas xəstəliyin müalicəsinə bağlı olaraq, yaranmış ürək-damar xəstəliklərinin bu xəstələrdə ölümə nəticələnməsi bu gündə öz aktuallığını saxlamaqdadır [6]. Xərçəng əleyhinə müalicə üsullarının belə ciddi kardiotoksikliyi bu müalicə üsullarının ya birbaşa təsiri, ya da ürək-damar xəstəliklərinin risk faktorlarına sahib olan xəstələrdə patoloji prosesləri sürətləndirməsi ilə bağlı ola biləcəyi ehtimal edilir [3]. Bu səbəbdən də, son illərdə kardio-onkologiyaya maraq daha da artmaqdadır. Xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsi ilə əlaqədar olaraq ürək-damar xəstəliklərinin bir çox yönü, xüsusəndə ürək çatışmazlığı ilə ağırlaşması günümüzdə aktual suallarla aydınlaşdırılmasını gözləməkdədir. 2022-ci il Avropa Kardiologiya Cəmiyyətinin (AKC) rəhbər tövsiyələrində bu mövzu

səhiyyə sisteminin çox aktual bir problemi olaraq vurğulanıb və həmin tövsiyələrdə həmçinin bu mövzuda gələcəkdə əlavə tədqiqatların aparılması tövsiyə edilmişdir [2].

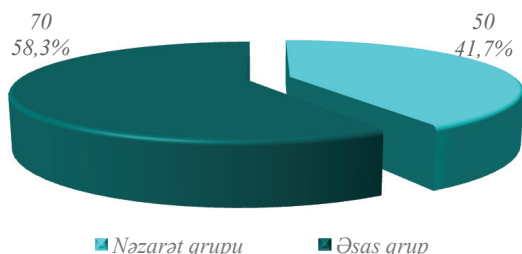
Aparılmış tədqiqatda (45) əldə edilən məlumatlar göstərir ki, bisoprolol SMAF-da azalmanı zəiflədir və beləliklə də trastuzumabla aparılan xərçəng əleyhinə müalicənin kəsilməsinin əhəmiyyətli dərəcədə qarşısını alır. Müalicədən əvvəl və ya müalicə zamanı ürək funksiyalarındakı pozulmaların aşkarlanması müalicə planının dəyişdirilməsinə və ya zamanında əlavə müdaxilələrə səbəb ola bilər [8].

Süd vəzisi xərçəngi, əsasən Cənubi Şərqi Asiyada, Avstraliya və Yeni Zelandiyada, ümumilikdə isə bütün dünyada qadınlarda rast gəlinən xərçəng patologiyalarının əsas formasıdır [9]. Süd vəzisi xərçənginin müalicəsi şişin estrogen reseptoru, progesteron reseptoru, insan epidermal böyümə faktoru reseptoru-2, xəstəliyin dərəcəsi kimi spesifik markerlərin istifadəsinə əsaslanır. Cərrahiyyə, kimyəvi dərman müalicəsi və şüa terapiyasının hədəflənmiş müalicə ilə birləşdirilməsi ilə demək olar ki, gəlinən nəticə son iyirmi ildə xeyli yaxşılaşmışdır. Bu tədbirlər nəticəsində orta hesabla 5 illik sağ qalma hal-hazırda təxminən 87%-dir [9]. Uzun sürən sağ qalma, süd vəzisi xərçəngi müalicəsinin hədəfdən kənar təsirlərinə daha çox diqqət yetirilməsinə səbəb oldu. Aydın olmuşdur ki, əslində ürək-damar sistemi fəsadları

xəstələrin bir qrupunda xərçənglə əlaqəli ölümləri üstələyə bilər [1].

Xərçəng xəstəliyinin müalicəsindəki inkişafıya bağlı olaraq süd vəzisi xərçəngi xəstələrinin sağ-qalma müddətinin uzanması, həmçinin bu sahədə yeni tətbiq edilən müalicə vasitələrinin kardiotoxik təsirləri səbəblərindən günlük kardioloji praktikada kardioloqlar xərçəng xəstələri ilə çox sıx qarşılaşmaqdadırlar. Antraksiklinin kardiotoxikliyi barədə məlumatlar əldə olunmağa başlandıqdan sonra HER-2 əsaslı müalicələrin formalaşmasına, yanaşı olaraq tirozinkinaza inhibitorları ilə əlaqəli kardiovaskulyar toksikliklər barədə məlumatlar əldə olunmağa başlandıqdan sonra da, ümumilikdə, kardio-onkologiya dissiplininin formalaşmasına səbəb olmuşdur [2].

**Material və metodlar.** Tədqiqat zamanı xəstələrin araşdırılması iki qrup və hər qrupda iki yarımqrup (hər qrupda yaşı 45 yaşa qədər olan və yaşı 45 yaşdan yuxarı olan xəstələrdən ibarət yarımqruplar) şəklində araşdırılmışdır (qrafik 1).



Tədqiqat qrupu (I qrup) – prospektiv xəstələrdən ibarət olmuş, ilk dəfə süd vəzisi xərçəngi aşkarlanmış 70 nəfər qadın xəstənin məlumatları əsasında təşkil edilmişdir. Bu qrupdakı xəstələr yarımqruplar şəklində (yaşı 45 yaşa qədər olan 21 nəfər xəstə və yaşı 45 yaşdan yuxarı olan 49 nəfər xəstə daxil edilməklə) öyrənilmişdir. Bütün xəstələr həm xərçəng əleyhinə müalicəyə baş-

lanılmazdan əvvəl, həm də müalicənin kursları arasında dövrlərində və həmçinin, müalicədən bir il sonrakı dövrdə kardioloji müayinələrdən keçirilmişdir.

Nəzarət qrupu (II qrup) – retrospektiv xəstələrdə, kursları arasında dövrlərdə kardioloji müayinələri icra olunmayan süd vəzisi xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş 50 nəfər qadın xəstənin məlumatları əsasında təşkil edilmişdir. Bu qrupdakı xəstələr də iki yarımqrup (yaşı 45 yaşa qədər olan 10 nəfər xəstə və yaşı 45 yaşdan yuxarı olan 40 nəfər xəstə daxil edilməklə) şəklində öyrənilmişdir. Qrupdakı bütün xəstələr də xərçəng əleyhinə müalicəyə başlanılmazdan əvvəl, müalicəni bitirdikdən bilavasitə sonra və müalicəni bitirdikdən bir il sonra ürək fəaliyyətinin qiymətləndirilməsi üçün lazımı kompleks müayinələr aparılmışdır.

Müayinələr zamanı xəstələr tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq seçilərkən, onların yaşının hansı intervalda dəyişməsinədə önəm verilmişdir. Belə ki, müayinə olunan xəstələrin məhz 18 yaş ilə 65 yaş aralığında olması əvvəlcədən qarşıya qoyulan seçim kriteriyalarından biri olmuşdur. Ümumilikdə, tədqiqata daxil olan bütün xəstələrin minimal yaş göstəricisi 28 yaş, maksimal yaş göstəricisi 65 yaş və orta yaş göstəricisi isə  $51,5 \pm 0,9$  yaş olmuşdur. Birinci qrupda minimal yaş 28, maksimal yaş 65 və orta yaş göstəricisi isə  $51,2 \pm 1,2$  olmuşdur. İkinci qrup da isə minimal yaş 30, maksimal yaş 65 və orta yaş göstəricisi isə  $51,0 \pm 1,3$  olmuşdur.

Cədvəl 1 də tədqiqata daxil edilmiş xəstələrin bütün demoqrafik və klinik göstəriciləri verilmişdir. Cədvəldən də görüldüyü kimi qruplar bir-birlərindən yaşa, bədən çəki indeksinə, piylənmə, irsiyyət, siqaret çəkmə və şəkərli diabet kimi risk faktorlarına görə fərqlənməyərək həmcins olmuşdurlar. Qrupların göstəriciləri arasında əldə edilən fərqlər statistik dürüst olmamışdır ( $p > 0,05$ ).

Cədvəl 1. Xəstələrin demoqrafik və kliniki xüsusiyyətləri

Göstəricilər	Qruplar		Pu	
	I qrup (n=70)	II qrup (n=50)		
Yaş, il	$51,2 \pm 1,2$ (28-65)	$51,0 \pm 1,3$ (30-65)	0,530	
BÇİ, kq/m <sup>2</sup>	$28,4 \pm 0,6$ (14,7-42,2)	$28,8 \pm 0,7$ (19,4-40,0)	0,776	
Piylənmə	Norma	22 (31,4%)	13 (26,0%)	0,606
	ABÇ	23 (32,9%)	19 (38,0%)	
	I dərəcə	18 (25,7%)	10 (20,0%)	
	II dərəcə	4 (5,7%)	7 (14,0%)	
	III dərəcə	3 (4,3%)	1 (2,0%)	
Siqaret	Çəkmir	68 (97,1%)	50 (100,0%)	0,230
	Çəkir	2 (2,9%)	-	
Şəkərli diabet	Var	5 (7,1%)	4 (8,0%)	0,861
	Yoxdur	65 (92,9%)	46 (92,0%)	
Arterial hipertenziya	Var	38 (54,3%)	26 (52,0%)	0,805
	Yoxdur	32 (45,7%)	24 (48,0%)	
İrsiyyət	Var	4 (5,7%)	2 (4,0%)	0,672
	Yoxdur	66 (94,3%)	48 (96,0%)	

Qeyd: pU – qrupların göstəriciləri arasında fərqlərin statistik dürüslüyü. (U-Mann-Whitney meyarına görə)

Tədqiqata daxil edilən xəstələr əvvəlcədən mövcud olan risk faktorlarının xüsusiyyətlərinə görə birlərindən fərqləndirilməyərək hər iki qrupa təsadüfi seçim yolu ilə daxil edilmişdirlər.

**Nəticələr və müzakirəsi.** Xəstələrdə kimyaterapiya kurslarına başlanılmazdan əvvəl və kurslar bitdikdən 1 il sonra aparılmış klinik müşahidə, transtorakal exokardioqrafiya və NT-PROBNP müayinəsinin nəticələri dəyərləndirildikdə xəstələrin əksəriyyətində sol mədəciyin sistolik və diastolik funksiyalarının pozulması aşkarlanmışdır.

Xərçəng diaqnozu qoyulmuş xəstələr də biomarkerlər (troponin və NT-proBNP) ürək damar sistemində mövcud ola biləcək risk səviyyəsini dəqiqləşdirmək üçün istifadə edilə bilər. Belə ki, biomarkerlər sol mədəciyin atım fraksiyasındakı bazal dəyərlərdə azalmaların baş verməsindən daha əvvəl sol mədəciyin sistolik və diastolik disfunksiyalarının subklinik əlamətlərini aşkarlaya bilərlər. Troponin yüksəkliyinin aparılan kimyəvi dərman müalicəsinin ağırlaşma yaratma riskinin yüksəkliyi ilə əlaqəli olduğuna dair bəzi sübutlar aşkarlanmışdır. Bu səbəbdən də, ilkin troponin səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə daha sıx aralıqlarla ölçülməlidir. Yüksək doza kimyəvi dərman müalicəsindən sonra artan troponin ilə müalicədən sonra yarana biləcək ürək damar patologiyaları arasında bir əlaqə mövcud olduğu düşünülməkdədir. NT-proBNP-nin davamlı yüksəlməsi isə, aşkar olaraq ürək çatışmazlığının yaranma riskinin artmasını göstərən bir parametrdir. Bizim tədqiqatımız zamanı da ürək çatışmazlığının diaqnotikasında önəmli rol oynayan biomarkerlərdən biri olan NT-proBNP-nin davamlı kontrolu aparılmışdır. Bu da bizə ürək çatışmazlığının aşkarlanmasında çox əhəmiyyətli dərəcədə fayda vermişdir. Xüsusən sol mədəciyin diastolik disfunksiyası yaranmış xəstələrimizdə nəçə faizində eyni zamanda diastolik ürək çatışmazlığının yaranmasını təyin etməkdə tədqiqatımızın önəmli diaqnostik meyarı olmuşdur [13]. Tədqiqatımız zamanı kontrol müayinələrin 1 il sonrakı nəticələrinin müqayisəsi zamanı retrospektiv olaraq araşdırılan qrupa daxil olan xəstələrimizdə NT-proBNP-nin səviyyəsi daha yüksək olmuşdur ki, bunu da həmin qrupa daxil olan xəstələrdə kurslar arasında dövr də lazımı kontrol müayinələrin aparılmaması ilə əlaqələndirmək olar. Nəzarət qrupu xəstələrin xərçəng əleyhinə aparılan kimyəvi dərman müalicəsindən 1 il sonrakı kontrol müayinələri zamanı xəstələrdə laborator müayinələrdən qanda NT pro-BNP səviyyəsinin təyin edilməsi zamanı bu parametrin qrup üzrə orta göstərici  $1126,4 \pm 100,7$  pg/ml olmuşdur. Əsas tədqiqat qrupu xəstələrində isə 3-cü kurs xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsindən sonra bu qrupa daxil olmuş xəstələrdən cəmi 1 nəfər xəstədə NT-proBNP səviyyəsi yüksəlmişdir. Bu qrupda 4-cü kurs xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsindən sonra isə 40 nəfər xəstədə isə NT-proBNP səviyyəsi yüksəlmişdir. 5-ci kurs müalicə sonrası isə qrupa da-

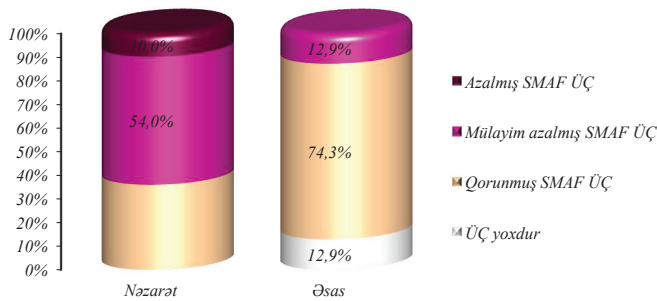
xil olan 5 xəstədə NT-proBNP səviyyəsi yüksəlmişdir. Tədqiqatın prospektiv araşdırılan əsas qrupunda 21 nəfər xəstə 6 kurs xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsi almışdır. 6-cı kurs xərçəng əleyhinə kimyəvi dərman müalicəsindən sonra xəstələrin 8 nəfərində NT-proBNP səviyyəsi yüksəlmişdir. Bu qrupdan olan 10 nəfər xəstə 7 kurs xərçəng əleyhinə kimyəvi dərman müalicəsi almışdır. 7-ci kurs xərçəng əleyhinə kimyəvi dərman müalicəsindən sonra cəmi 2 nəfər xəstədə isə NT-proBNP səviyyəsi yüksəlmişdir. Əsas qrupa daxil olan xəstələrin xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsinin 8-ci kursundan sonrakı kontrol müayinələri zamanı NT-proBNP səviyyəsi 17 nəfər xəstədə normadan yüksək səviyyədə olmuşdur. Bu qrupa daxil olan xəstələrin xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsindən 1 il sonrakı kontrol yoxlamaları zamanı bütün xəstələrdə qanda NT pro-BNP səviyyəsi təyin edilmişdir. 1 il sonra bu parametrin qrup üzrə orta göstərici  $501,0 \pm 27,1$  pg/ml olmuşdur ( $pW < 0,001$ ).

Exokardioqrafiya bütün onkoloji xəstələrdə ürək damar sisteminin dəyərləndirilməsində çox önəmli instrumental müayinə üsuludur. Belə ki, ürək damar sistemində yarana biləcək pozğunluqlara qarşı qoruyucu dərmanların vaxtında başlanılması sol mədəciyin atım fraksiyasının yaxşılaşma ehtimalını artırır və yaranan pozğunluqların inkişaf sürətini azalda bilər [13]. Bizim araşdırmamız zamanı da exokardioqrafiya müayinə üsulundan geniş istifadə etmişik. Bütün müalicə kurslarından sonra exokardioqrafiya müayinəsinin aparılması bizə ürək çatışmazlığının vaxtında aşkarlanması üçün əhəmiyyətli məlumatlar vermişdir. Beləki, əsas qrupdan olan xəstələrdən 40 nəfərində xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsinin 4-cü kursundan sonra qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı yarandığı aşkarlanmışdır. Bu qrupda xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsinin 8-ci kursundan sonra isə xəstələrin əksəriyyətində qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı yarandı.

Tədqiqatımızın əsas qrupunda exokardioqrafiya müayinəsi və biomarkerlərin təyin edilməsi zamanı, ürək damar sistemində pozulmalar baş vermiş xəstələrdə zamanında aparılmış müalicə tədbirləri (AÇFİ və beta blokatorlar ilə) nəticəsində nəzarət qrupuna nisbətən daha üstün nəticələr əldə olunmuşdur.

Tədqiqatımız zamanı da əsas qrupda bütün kurslar arasında aparılmış kontrol müayinələr və onların nəticələrinə bağlı olaraq ürək çatışmazlığına aid vaxtında aparılmış müalicələr nəticəsində nəzarət qrupuna nisbətən daha az ürək çatışmazlığı yaranmışdır. Beləki, xərçəng əleyhinə aparılmış kimyəvi dərman müalicəsindən 1 il sonra nəzarət qrupuna daxil olan xəstələr arasında 36,6% qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı, 54,0% mülayim atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı, 5,0% isə azalmış atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı yaranmışdır. Tədqiqatımızın əsas qrupuna daxil olan xəstələr arasında isə 52,0% qorunmuş atım fraksi-

yalı ürək çatışmazlığı və 12,9% mülayim atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı yaranmışdır. Beləki, əsas qrupda ürək çatışmazlığı daha zəif inkişaf etmişdir. Qrafik 2.-də nəticələrin qrafiki təsviri verilmişdir.



**Yekun:** Ürək çatışmazlığı kombinə olunmuş kimyaterapiyaya bağlı yaranan kardiotoxikliyin bir komponentidir. Transtorasik exokardiografiya və NTPROBNP ilə erkən olaraq qorunmuş atım fraksiyalı ürək çatışmazlığı askarlana bilər ki, bunulada erkən önəmli qərarlar alınmasını təmin etmək mümkündür.

**Açar sözlər:** kimyaterapiya, antrasikliklər, ürək çatışmazlığı, NTproBNP, TTE

#### ƏDƏBİYYAT

1. Abdel-Qadir H., Austin P., Lee D. et al. A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast Cancer // JAMA Cardiol., 2017, v.2, p.88–93.
2. Alexander R., Teresa L., Liam S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) // Eur Heart J, 2022, v.43, p.4229–4361.
3. Armstrong G., Oeffinger K., Chen Y. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer // J Clin Oncol, 2013, v.31, p.3673–3680.
4. Cardinale D., Sandri M. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardio-toxicity // Prog Cardiovasc Dis, 2010, v.53, p.121–129.
5. Drafts B., Twomley K., D'Agostino R. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early non-invasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease // JACC Cardiovasc Imaging., 2013, v.6, p.877–885.
6. Ewer M. Cardiotoxicity of anticancer treatments. // Nat Rev Cardio., 2015, v.12, 620 p.
7. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. // Eur J Cancer, 2013, v.49, p.1374–1403.
8. Henriksen P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. // Heart, 2017, v.2, p.89.
9. Khouri M., Douglas P., Mackey J. et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. // Circulation, 2012, v.126, p.2749–2763.
10. Mackey J., Martin M., Pienkowski T. et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. // Lancet Oncol, 2013, v.14, p.72–80.
11. Mehta L., Watson K., A. Barac et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. // Circulation, 2018, v.137, N.8, p.30–66.
12. Rebecca D., Arjun K., Bonnie K. et al. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. // JACC: CARDIOONCOLOGY, 2021, v.3, N.1, p.1-16.
13. Sung H., Ferlay J., Siegel R. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. // C.A. Cancer J. Clin., 2021, v.71, p.209–249.
14. Suter T., Ewer M. Cancer drugs and the heart: importance and management. // Eur. Heart J., 2013, v.34, p.1102–1111.
15. Yu A., Yadav N., Lung B. et al. Trastuzumab interruption and treatment-induced cardiotoxicity in early HER2-positive breast cancer. // Breast Cancer Res Treat, 2015, v.149, p.489–495.
16. Zamorano J., Zamorano J., Patrizio L., Victor A., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. // European Heart Journal., 2016, v.37, p.2768–2801.
17. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T. et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. // Nat. Med., 2012, v.18, p.1639–1642.

## О ВОЗМОЖНОЙ ПЕРСПЕКТИВНОСТИ РАСШИРЕНИЯ МАСШТАБОВ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С ПОЗИЦИИ ОНКОЛОГИИ

*М.К. Мамедов, М.И. Михайлов*  
*Национальный центр онкологии, г.Баку;*  
*НИИ вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова, г.Москва*

### POSSIBLE PERSPECTIVITY ENLARGEMENT FIELD OF VACCINATION AGAINST VIRAL HEPATITIS B FROM POSITION OF ONCOLOGY

*M. Mamedov, M. Mikhailov*

The authors described the main oncological aspects of hepatitis B virus (HBV) infection and present data demonstrated important significance problem of this infection. HBV-infection is a main cause of hepatocellular cancer (HCC). Then HBV-infection is wide spread in oncological clinics and is able to negatively influence to results of therapy of several oncological diseases and course and prognosis of these diseases. At the last years was obtained data demonstrated that chronic HBV-infection can increase of the risk of several other malignant tumours appearance.

According opinion of leading experts the best means for struggle with HBV-infection in oncological unit is vaccination against hepatitis B. The authors emphasized that such vaccination can prevent hepatocellular carcinoma and protected from HBV medical staff and patients in clinical units. Besides such vaccination can decrease risk of development several malignant tumors which connected with chronic HBV-infection existing at patients.

**Key words:** hepatitis B, vaccination, malignant tumour

Хотя словосочетание “вирусный гепатит В” (ГВ) было впервые использовано еще в 1947 г, лишь к середине 70-х XX в и только после открытия вируса ГВ (ВГВ) и широкого внедрения в практику методов лабораторной диагностики вызываемой ВГВ инфекцией, выяснилось, что эта инфекция протекает не только в острой, но и преимущественно в хронической форме, характеризуется глобальным распространением и занимает важное место в патологии человека (за открытие ВГВ американец Бари Бламберг в 1976 г был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине) [1, 2].

По мере изучения как ВГВ, так и вызываемой им инфекции, был последовательно установлен ряд фактов, указывавших на то, что они представляют собой самостоятельный и вполне определенный профессиональный интерес и с точки зрения онкологов и соответственно привлекли их внимание [3]. На основе этих фактов к концу 80-х гг XX в сформировалось несколько важных с позиции онкологии направлений в изучении ВГВ-инфекции. Каждое из этих направлений стали называть “онкологическими аспектами” изучения ГВ [4].

Отметим, что к этому же моменту была накоплены сведения о наличии у ВГВ ряда особых свойств (мутагенная активность и способность индуцировать возникновение рака печени и инициировать аутоиммунные процессы), а также о способности ВГВ-инфекции инициировать развитие

широкого спектра “внепеченочной” патологии, относящейся к смежным медицинским дисциплинам. В итоге, учение о ГВ приобрело характер обширной междисциплинарной области, выходящей за традиционные границы инфекционной патологии и развиваемую по нескольким направлениям [5, 6, 7]

Нельзя не отметить, что интерес онкологов к ВГВ-инфекции изначально был связан с выдвинутой еще Б.Бламбергом в 1968 г гипотезой о возможной причастности этого вируса к этиологии лейкемии [8]. Однако позднее, в 80-е гг XX в выяснилось, что с позиций онкологии ВГВ-инфекция представляет вполне реальный интерес в силу других обстоятельств.

Более того, спустя десятилетие выяснилось, что аналогичные аспекты отчетливо прослеживаются и в проблеме изучения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, открытым только в 1989 г. Это обстоятельство позволило говорить об онкологических аспектах изучения трансфузионных вирусных гепатитов [9, 10, 11].

Итак, сегодня официально признается существование, как минимум, 3 онкологических аспектов изучения ВГВ-инфекции, каждый из которых, сформировался на основе сведений о тех особенностях развития этой инфекции, которые имеют существенное значение для онкологии, в целом. В свое время, каждый из этих аспектов составил основу самостоятельного направления в изучении этой ин-

фекции, интересного с позиций онкологии.

Суть хронологически первого онкологического аспекта ГВ состоит в том, что хроническая ВГВ-инфекция играет роль этиологического фактора в отношении гепатоцеллюлярного рака печени (ГРП), впервые описанного в 1849 г Карлом Рокитанским.

В 1901 г Г. Эггл представил материал, указывающий на то, что прямой предпосылкой появления ГРП служит цирроз печени (ЦП) [2]. Однако, мнение о вероятной роли возбудителя “инфекционной желтухи” в возникновении рака печени было впервые высказано в 1908 г на страницах “Эдинбургского медицинского журнала” шотландским патологом Стюартом МакДональдом. Он считал, что “острая атрофия печени” (т.е., по сути, ЦП), вызвана той вирусной инфекцией, которая вызывает “инфекционную желтуху” [12].

Однако, на прямую связь ГРП и сывороточного гепатита (т.е. ГВ) впервые указал в 1950 г англичанин Дж.Финдли, который полагал, что связь между гепатитом и ГРП опосредуется лишь через ЦП, по схеме последовательной трансформации: острый гепатит - хронический гепатит - ЦП - ГРП. При этом, центральную роль в возникновении ГРП отводили ЦП, который рассматривался, с одной стороны, как следствие хронического гепатита, а с другой - как условие, способствующее последующему развитию ГРП [13].

Однако причинную роль ГВ в развитии ГРП удалось подтвердить лишь позднее, когда в широкомасштабных сероэпидемиологических исследованиях, проведенных в 1970-1980 гг в регионах, эндемичных по ГРП, была выявлена высокая корреляция между заболеваемостью ГРП и ВГВ-инфекцией. Уже в 1985 г эксперты ВОЗ официально признали ее одним из важнейших для человека канцерогенных факторов, по значимости уступающим лишь курению [14].

Более того, углубленное изучение биологии ВГВ привело к обнаружению в его геноме участков со свойствами онкогенов и молекулярных промоторов, что позволило отнести ВГВ, как и гепаднавирусы животных, к числу ДНК-содержащих онкогенных вирусов и заметно расширить наши представления о канцерогенезе [15].

Основу второго онкологического аспекта ВГВ-инфекции составили многочисленные, полученные на протяжении 70-х гг., данные о том, что эта инфекция с высокой частотой выявляется у больных злокачественными опухолями (ЗО) и, особенно, у больных лейкозами. Широкое применение методов серологической диагностики ГВ позволило установить, что у этих больных специфические маркеры инфицирования ВГВ выявляются в несколько раз чаще, чем у здорового населения соответствующего возраста, проживающего в той же местности, в которой живут и упомянутые онкологические боль-

ные.

Изучение особенностей распространения и течения ВГВ-инфекции среди различных категорий больных ЗО привело к ее признанию одной из эпидемиологически значимых интеркуррентных вирусных инфекций, широко распространенных среди ОБ, находящихся в клиниках онкологического и, особенно, онкогематологического профиля.

В свою очередь, больные ЗО были признаны самостоятельной группой с высоким риском инфицирования ВГВ. Учитывая же, что живущие в мире больные ЗО исчисляются десятками миллионов, нетрудно представить себе важное эпидемиологическое значение этих больных, как особого коллективного источника ВГВ-инфекции, из которого она периодически “проникает” в общую популяцию населения [16].

Приходится признать, что и сегодня ВГВ-инфекция достаточно часто выявляется среди ОБ и борьба с ее распространением в стационарах онкологического и, особенно, онкогематологического профиля не утрачивает своей актуальности [4].

Наконец, третий онкологический аспект изучения ВГВ-инфекции, как таковой, сформировался на основе результатов расширенного исследования второго аспекта. Его основу составили данные о том, что ВГВ-инфекция, протекая среди больных ЗО, может приобретать определенное клиническое значение. Последнее состоит в том, что наличие инфекции у больных ЗО может выступать в роли фактора, с одной стороны, ограничивающего возможности лечения онкологических заболеваний, а с другой стороны, оказывающего негативное влияние на течение этих заболеваний и, в том числе, ухудшать непосредственные и отдаленные результаты лечения этих заболеваний [4, 6].

В частности, еще до этиологической расшифровки ГВ было известно, что наличие у онкологического больного клинически манифестного гепатита (как острого, так и хронического) онкологи, из-за возможного риска развития острой печеночной недостаточности, считали абсолютным противопоказанием к применению методов лечения онкологических заболеваний - хирургических операций, химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ).

Однако, к началу 80-х гг XX в выяснилось, что у большинства больных ЗО эта инфекция протекает в субклинических формах, идентифицируемой лишь с помощью лабораторных методов [17]. Клиническое значение таких форм инфекции оставалось неизвестным.

При специальном изучении клинического значения таких форм ВГВ-инфекции у больных ЗО оказалось, что у части из них эта инфекция также может ограничивать возможности лечения и даже



ухудшать результаты их лечения. Такое влияние ВГВ-инфекции обнаруживалось лишь у больных, у которых имелась субклиническая дисфункция печени (СДП), определяемая по повышению активности сывороточных аминотрансфераз [4, 10].

В специальных клинико-лабораторных наблюдениях было установлено, что протекая у имевших признаки СДП онкологических больных даже в субклинической форме, ВГВ-инфекция учащала частоту появления осложнений после хирургических операций и усугубляла выраженность побочных токсических эффектов ХТ и общих лучевых реакций после проведения ЛТ [16, 18, 19].

Более того, было показано, что у больных ЗО с признаками СДП наличие даже субклинической ВГВ-инфекции прямо коррелировало с ухудшением непосредственных и даже отдаленных результатов лечения этих больных [20]. Такие эффекты были отмечены у больных раком молочной железы [21, 22], раком матки [23], раком желудка [24], а также у больных ходжкинскими лимфомами [25]. Уместно отметить и то, что аналогичные проявления позднее были задокументированы при оценке клинического значения у больных ЗО хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С [26].

Охарактеризовав главные онкологические аспекты изучения ВГВ-инфекции, надо признать, что изучение этих аспектов проблемы ВГВ-инфекции, с большей или меньшей интенсивностью, продолжается до сегодняшнего дня. Однако, особенное значение для клиницистов имеет изучение второго и третьего аспектов проблемы, связанные с широким распространением ВГВ-инфекции в онкологических учреждениях и ее важным клиническим значением у больных ЗО [27]. Именно эти аспекты сегодня ставят перед клиницистами ряд проблем и задач. И если решение задач по профилактике распространения ГВ в стационарах не вызывает затруднений, то добиться ослабления негативного влияния инфекции на течение и прогноз ЗО с помощью противовирусной терапии не просто, поскольку побочные эффекты применяемых для лечения ГВ препаратов альфа-интерферонов ограничивают их использование для лечения этого заболевания у больных ЗО [28].

Из изложенного выше вытекает то, что единственным действенным средством борьбы с ВГВ-инфекцией в онкологических стационарах, остается лишь вакцинация против ГВ, которая за минувшие десятилетия добилась впечатляющих успехов.

Необходимо особо подчеркнуть, что в утвержденной на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2016 г программе “Глобальная стратегия по вирусным гепатитам” отмечалось, что в борьбе с ГВ, причисляемой к проблемам, имеющим исключительно важное значение для

мирового здравоохранения, важнейшим средством в обозримом будущем по-прежнему останется вакцинация против ГВ [29].

Вспомним, что первые плазменные вакцины против ГВ были изготовлены промышленным способом еще 40 лет назад, а первую рекомбинатную (генно-инженерную) вакцину начали выпускать в 1985 г [30].

Надо отметить, что вакцинация всего за несколько лет привела к заметному снижению заболеваемости ГВ в ряде высокоэндемичных регионах мира. В 1989 г ВОЗ приняла резолюцию о возможности с ее помощью обеспечить ликвидацию ГВ в мире уже к 2010 г. Но позже стало очевидным, что добиться принципиального изменения эпидемиологической ситуации в мировом масштабе удастся лишь проводя вакцинацию не менее, чем на протяжении нескольких десятилетий. Кроме того, оказалось, что вакцинация не может решить проблему с сотнями миллионов лиц с хронической ВГВ-инфекцией, среди которых имеются десятки миллионов инфицированных детей и подростков, часть из которых может дожить до конца текущего века, оставаясь источниками ВГВ [30].

Тем не менее, вакцинация против ГВ оказалась средством, весьма привлекательным с точки зрения современной онкологии, причем как профилактической онкологии, так и клинической онкологии. Демонстрируя это положение, остановимся лишь на двух моментах.

Первый момент состоит в том, что еще в 1983 г эксперты ВОЗ пришли к заключению о том, что вакцинация против ГВ в странах с высоким уровнем носительства ВГВ и, соответственно, с широким распространением ГРП, может стать эффективным средством для профилактики вирусассоциированного рака печени [14]. Это побудило немедленно начать такую вакцинацию в нескольких странах Юго-Восточной Азии с высоким уровнем носительства ВГВ - уже спустя лишь 10 лет в некоторых из них (Таиланд, Китай, Сингапур и др.) было отмечено статистически достоверное (а в некоторых, двухкратное) снижение заболеваемости ГРП [31]. Именно в силу этого обстоятельства вакцинация против ГВ среди живущих в таких странах групп населения, отличающихся высоким риском инфицирования ВГС, продолжается, а ее результаты по-прежнему остаются обнадеживающими.

Второй момент важности вакцинации против ГВ связан с настоятельной рекомендацией проведения ее всему медицинскому персоналу онкологических и онкогематологических учреждений. Более того, уже не один год обсуждается вопрос о целесообразности вакцинации против ГВ и всех онкологических больных сразу после выявления у них ЗО или, как минимум, в момент их госпитализации в онкологический

стационар. Однако единое мнение по этому вопросу пока не сформировалось [17, 32, 33].

В заключение остановимся еще на одном моменте, также демонстрирующем целесообразность расширения масштабов проведения вакцинации против ГВ, как минимум, с точки зрения онкологии.

Предтечей этого момента послужило высказанное нами еще 30 лет назад предположение о том, что частое выявление ВГВ-инфекции среди больных ЗО может быть не результатом их внутригоспитального инфицирования ВГВ, а следствием прямой причастности этой инфекции к возникновению не только ГРП, но и других ЗО [4]. Однако тогда эта гипотеза о возможной роли ВГВ-инфекции в повышении онкологического риска в отношении внепеченочных ЗО развития не получила.

Между тем, к концу второго десятилетия нашего века были накоплены данные о том, что хроническая ВГВ-инфекция сопровождается повышением онкологического риска не только в отношении ГРП, но и ряда других ЗО непеченочного генеза. В числе таковых оказались: лимфомы и рак желчевыводящих путей (у мужчин и женщин), рак кожи и рак почки (у мужчин), а также рак шейки и тела матки, рак молочной железы, щитовидной железы и легкого (у женщин) [34].

Иначе говоря, оказалось, что у лиц с хронической ВГВ-инфекцией отмечается более высокая частота возникновения целого ряда ЗО, т. е. эти лица отмечаются более высоким риском возникновения ЗО. Это значит, что наличие такой инфекции повышает перmissивность организма по отношению к ГРП и другим ЗО и, таким образом, выступает, как фактор формирования приобретенной предрасположенности по отношению к этим ЗО [35].

Данный факт позволяет, как минимум с позиции онкологии, признать целесообразным расширить масштабы вакцинации против ГВ, в качестве профилактики нескольких широко распространенных в мире ЗО, полагая, что проведение такой вакцинации сможет снизить мировые показатели онкологической заболеваемости за счет уменьшения случаев возникновения целого ряда онкологических заболеваний (в том числе, имеющих глобальное распространение), по меньшей мере, среди лиц, иммунизированных против ГВ.

**Ключевые слова:** гепатит В, вакцинация, злокачественная опухоль.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов М.И., Мамедов М.К. К сорокалетию открытия "австралийского" антигена. // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии., 2004, N.5, с.119-124.
2. Мамедов М.К., Саилов М.Д. Вирусные гепатиты. Руководство для врачей и студентов. Баку: Билик., 1993, 205 с.
3. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Вирусы, вирусные инфекции и злокачественные опухоли. Баку: Билик., 1992, с.129-134.
4. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 187 с.
5. Апросина З.Г., Крель П.Е. Вирус гепатита В в патологии человека. // Клиническая медицина., 1989, N.9, с.18-25.
6. Гиясбейли С.Р. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В: нетрадиционные аспекты. // Vita. Med. J. (Baku), 2000, v.1, p.15-21.
7. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Первичный гепатоцеллюлярный рак печени и гепатит В. // Вопр. Вирусологии., 1990, N.4, с.274-275.
8. Blumberg B., Sutnick A., London W. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. // Bull.N.Y.Acad. Med., 1968, v.44, p.1566-1586.
9. Букринская А.Г. Об онкологических аспектах трансфузионных вирусных гепатитов. // Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.1, с.112-113.
10. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные онкологические аспекты изучения трансфузионных вирусных гепатитов. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2005, N.7, с.17-18.
11. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (Москва), 2006, N.5, с.64-69.
12. Donald. Acute yellow atrophy. // Edinburgh Med. J., 1908, v. 15, p.208-215.
13. Kuntz K. Hepatology. eidelberg: Springer Medi-zin Verlag., 2006, p.700-713.
14. Профилактика рака печени. Серия технических докладов ВОЗ, Женева Б., 1985, N.691, 58с.
15. Мамедов.К., Михайлов И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, ассоциированном с вирусами гепатитов В и С. // Азерб.Ж. онкологии, 2006, N.1, с.132-138.
16. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Оценка потенциальной эпидемиологической опасности различных групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С. // Биомедицина, .... N.4, с.3-11.
17. Мамедов.К., Михайлов И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания.: Кристалл., 2008, 276 с.
18. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С. // Мир вирусных гепатитов, 2004, N.3, с.9-10.
19. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Алиев А.Р. и др. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, как фактор, ограничивающий возможности хирургического лечения онкологических больных. // Азерб. Ж. онкологии., 2019, N.2, с.13-16.
20. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Зейналов Р.С. и др. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, как предиктор ухудшения прогноза онкологических заболеваний. // Современные достижения азерб. Медицины., 2019, N3, с.28-32.
21. Мамедов М.К., Михайлов М.К. Носительство поверхностного антигена вируса гепатита В как один из неблагоприятных прогностических факторов при раке молочной железы. // Вопросы вирусологии., 1992, N.1, с.71.
22. Мамедов М.К., Алиев Д.А., Рагимова С.Э., Михайлов М.И. Прогностическое значение серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В при раке молочной железы. // Азерб. мед. Ж., 1994, N.1-2, с.42-45.
23. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2000, N.5, с.3-5.
24. Гиясбейли С.Р., Зейналов Р.С., Оруджли Р.Н. и др. Непосредственные результаты лечения неоперабельного

- рака желудка у больных, инфицированных вирусом гепатита В. // Азерб. Ж. онкологии, 1999, N.1, с.28-30.
25. Мамедов М.К., Михайлов М.И. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита В на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ходжкинскими лимфомами. // Биомедицина, 2005, N.4, с.38-39.
  26. Мамедова Т.Н., Мамедов М.К. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности лечения больных раком молочной железы. // Медицинский Ж. (Минск), 2020, N.1, с.87-94.
  27. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Значение парентеральных вирусных гепатитов в онкологической клинике. // Медицинская вирусология (Москва), 2006, т.23, с.142-148.
  28. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы этиотропной терапии больных хроническим гепатитом В. // Современные достижения азербайджанской медицины., 2012, N.1, с.3-12.
  29. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития современной инфекционной гепатологии. // Современные достижения азерб. Медицины., 2016, N.2, с.3-11.
  30. Мамедов М.К. Успехи, проблемы и перспективы иммунопрофилактики вирусного гепатита В. // Биомедицина, 2006, N.2, с.34-39.
  31. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Вакцинопрофилактика гепатокарциномы у человека. / Вакцины и вакцинопрофилактика. Национальное руководство. Под ред. В.В.Зверева, Б.Ф.Семенова, Р.М.Хайтова. М.: ГЭО-ТАР-Медиа., 2011, с.642-655.
  32. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др. Вирусный гепатит В у онкологических больных. / Энциклопедия клинической онкологии, Под ред. М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС., 2004, с.890-892.
  33. Жуков Н.В. Вирусные инфекции в онкологии. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, с.115-123.
  34. Song C, Lv j., Liu Y et al. Associations between Hepatitis B infection and risk of all cancer type. // JAMA Netw. Open., 2019, v.2, p.195-218.
  35. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В, как фактор формирования приобретенной предрасположенности к непеченочным злокачественным опухолям. // Биомедицина., 2021, N.4, с.4-13.

## DÜZ BAĞIRSAQ XƏRÇƏNGİNİN MİNİMAL İNVAZİV CƏRRAHIYYƏSİNDƏ KOLOREKTAL ANASTOMOZUN OPTİMALLAŞDIRMA ÜSULU

*İ.A İsmayilov.*

*Respublika Mualicəvi Diagnostika Mərkəzi, Bakı ş.*

### METHODS TO OPTIMISE COLORECTAL ANASTOMOSIS DURING LAPAROSCOPIC OPERATIONS FOR RECTAL CANCER

*I. Ismayilov*

Colorectal anastomosis failure to date remains the most frequent and severe complication in rectal cancer surgery. The reasons for this complication, risk factors and methods of prevention have not been fully studied and the relevance of the topic is not diminished. In this study, a comparative analysis was performed in two homogeneous groups of patients who underwent laparoscopic resection for rectal and sigmoid cancer, which differ only in the technique of the colorectal anastomosis. Retrospective data analysis showed that the incidence of clinically detected anastomosis failures was twice as low (76/4, 5.2%) in the group of patients with side-to-end anastomosis as in the group with end-to-end anastomosis (82/9, 11%). In addition, the reliability of the anastomosis reduced the number of patients with preventive ileostomas in the group of patients with side-to-end anastomosis.

**Key words:** colorectal anastomosis failure, laparoscopic, rectal cancer

Düz bağırsağ xərçənginin cərrahiyyəsində kolorektal anastomoz qaçağı ən sıx rast gəlinən və ən qorxulu ağırlaşmalarından biridir. Kolorektal əməliyyatların texniki icrasında son illərdə müşahidə etdiyimiz inkişafa rəğmən, anastomoz yetərsizliyi tezliyi yüksək rəqəmlərdə seyr etməyə davam edir və bəzi çalışmalarda 24% göstərilir [1,2]. Anastomoz qaçağı müalicə müddətinin ciddi şəkildə uzanmasına, təkrari əməliyyatlara ehtiyacın artmasına, qalıcı kolostoma ehtimalı və nəhayət letallığın yüksəlməsinə səbəb olur. Kolorektal anastomozun formalaşdırılması texnikası 100 ildən artıq mövcud olması və çoxsaylı tədqiqatlara baxmayaraq, bu günə gədər anastomoz qaçağının patogenezi, risk faktorları və profilaktikası mövzuları aktuallığını qorumaqdadır və son nəticəyə hələ də gəlinməyib.

Anastomoz qaçağı düz bağırsağ xərçəngi xəstələrin bilavasitə əməliyyat nəticələrinə təsir etməklə yanaşı, uzaq dönmə onkolojiq sonuqlara mənfi təsiri aşkar olunub. Belə ki, anastomoz qaçağı baş verən xəstələrdə lokal residivlərin rast gəlmə tezliyinin 3-4 dəfə daha yüksək olduğu görülmüşdür [3,4]. Buna səbəb olabilecek mexanizm - bağırsağ mənfəzində yer alan sərbəst xərçəng hüceyrələrin implantasiyasıdır, anastomoz qaçağı bölgəsində iltihab və immunosupressiya bu mexanizmi aktivləşdirir düşünlür [5,6]. Buna əlavə olaraq, bəhs edilən xəstə qrupunda adjuvant müalicənin gecikdirilməsi şübhəsiz ki, onkolojiq nəticələrə təsirsiz ötürür [7].

Anastomoz qaçağı yaranmasında rol alan çoxsaylı risk faktorları üç qrupa bölünür – xəstəyə bağlı xüsusiyyətlər (şəkərli diabet, yaş, cinsiyyət, obe-

zite, zərərli adətlər, digər sistemik xəstəliklər və s.), xəstəliyə bağlı risk faktorları (törəmənin lokalizasiyası, şua və kimyəvi müalicəyə məruz qalma, şişin ölçüsü və mərhələsi, onkolojiq xəstəliyin fəsadlaşmış olması...) və cərrahi əməliyyata bağlı texniki faktorlar (anastomozun gərgin olması, vaskular qidalanmanın pozulması, xətalı anastomoz texnikası, massiv qanaxma, anastomoz bölgəsində hematoma və s.). Bu və digər risk faktorların əhəmiyyəti bir sıra tədqiqatlarda araşdırılıb və bir-birindən fərqli müxtəlif nəticələr əldə olunub [8,9,10]. Sadalananları nəzərə alaraq, cərrah, öz növbəsində, bir çox hallarda risk faktorlarına təsir etmək imkanına sahib deyil və sadəcə bunları nəzərə almaq iqtidarındadır. Digər tərəfdən, əməliyyat zamanı anastomoz texnikasını mükəmməlləşdirərək bu yolla anastomoz qaçağı riskini aşağı salmağa nail ola bilər.

Anastomozun gərginliksiz olması ilə yanaşı, bağırsağ uclarında gənaətbəxş qan təhcizatının qorunması uğurlu anastomozun sübut olunmuş iki əsas faktorudur [11,12]. Bağırsağ divarında qan perfuziyasının intraoperativ dəyərləndirmə yontəmləri müxtəlifdir (lazer doppler fluorometriya, spektroskopiya, intraoperativ anjiografiya, yaşıl indosianinlə fluorosent anjiografiya) və əksəriyyəti bahalı və texniki icrası mürəkkəbdir [13,14,15]. Sadalanan texnologiyaların mövcud olmasına baxmayaraq, əksər cərrahlar bağırsağ qanlanması kontrol etmək üçün daha praktik yontəmlərə üstünlük verir – toxuma rənginin vizual dəyərləndirilməsi, marginal arterialarda nəbz təyini, kəsik kənarlarında pulsatil qanaxmanın qeydə alınması kimi. Qeyd olunan subyektiv və obyektiv üsulların əsas məqsədi anastomoz uc-

larında bağırsağın qan perfuziyasında pozulmanı aşkar etmək və gərəkdii hallarda anastomozu daha sağlam toxumalarda təmin etməkdir.

Bilindiği üzərə, anastomoz üçün hazırlanan proksimal bağırsağ divarında qan təhcizatının ən zəif nöqtəsi ən distal hissəsindədir və proksimala doğru toxumaların qanlanması daha da güclənməkdədir. Bu bilgilərə əsaslanaraq bir sıra müəlliflər yan-uc anastomozu uc-uca anastomozdan daha üstün hesab edirlər və intraoperativ anjioloji tədqiqatlarla yan-uc kolorektal anastomozda toxumaların daha yaxşı perfuziya olunduqlarını sübuta yetiriblər. Fərqli anastomoz yontəmlərini müqaisələndirən araşdırmalarda yan-uc anastomozun eyni zamanda rezervuar özəlliyi daşdığı üçün, aşağı yerləşimli düz bağırsağ xərçəngin cərrahiyyəsində daha üstün funksional sonuqlara səbəb olduğu bildirilmişdir.

Aparılan çoxsaylı araşdırma və müşahidələrə baxmayaraq düz bağırsağ xərçənginin cərrahi müalicəsində anastomoz qaçağı ən ağır fəsadlaşma kimi cərrahların başağrısı və xəstə letallığın ən önəmli səbəbi olaraq qalmaqdadır. Kolorektal anastomoz qaçağının səbəbləri, patogenezi və profilaktikasını tədqiq edən daha çox araşdırmaya ehtiyac var və bu mövzunun aktuallığı qorunmaqdadır.

**İşin məqsədi** - Düz bağırsağ və S-vari bağırsağın bədxassəli törəmələri zamanı icra olunan minimal invaziv əməliyyatlarda kolo-rektal anastomozların yetməzlik tezliyini azaltmaqla müalicə keyfiyyətini artırmaq və bu qrup xəstələrdə qoruyucu ileostoma oranını azaltmaq.

**Material və metodlar.** Mövcut çalışma tək mərkəzli, retrospektiv, qarşılaşdırılmalı tədqiqat olmaqla klinik təcrübəyə əsaslanır və mart 2017- oktyabr 2022 (66 ay) aralığında Respublika Diaqnostika Mərkəzində kolorektal əməliyyata məruz qalmış 313 xəstənin məlumat bazasının analizi nəticəsidir. Tədqiqata daxil olma kriteriyaları – düz bağırsağ və S-vari bağırsağın adenokarsinomasına görə planlı laparoskopik radikal rezeksiya (sol hemikolektomiya, sigmoidektomiya, ön rezeksiya, aşağı ön rezeksiya) və sirkulyar steplərlə kolorektal anastomoz icra olunan xəstələr olmuşdur. Çalışmadan xaric olma kriteriyaları – konversiya ilə sonuculanma, kombine olunmuş əməliyyatlar, iltihabi bağırsağ xəstəliyi fonunda malignizasiya (crohn, xorali kolit), təcili əməliyyatlar (bağırsağ keçməzliyi, perforasiya, qanaxma), əllə anastomoz qoyulan xəstələr idi. Ümumi kolorektal xəstələr arasında bu kriteriyalara uyğun 158 xəstə məlumatları analizə daxil olundu və iki qrupa ayrılaraq müqaisə edildi. Bütün digər parametrlər (yaş, cinsiyyət, xəstəlik mərhələsi və lokalizasiyası, neoadjuvant müalicə, əməliyyatın digər etapları) üzrə homojen olan xəstələr anastomoz üsuluna görə yan-uc (76 xəstə) və uc-uca (82 xəstə) olmaqla ikiyə ayrıldı. Bu iki qruplar arasında anastomoz qaçağı (klinik) və qoruyucu ileostomiya çıxarılma tezlikləri araşdırılaraq müqaisə edildi.

Bütün xəstələr əməliyyat öncəsi diaqnozun dəqiqləşdirilməsi və xəstəliyin mərhələndirilməsi məqsədiylə

total kolonoskopiya, biopsiya, kontrastlı tomoqrafiya, pelvik mrt, ehtiyac olan durumlarda daha dərinləşdirilmiş radioloji və laborator müayinələrdən keçir. NCCN-2022 protokoluna uyğun olaraq irəli mərhələ, orta və aşağı yerləşimli düz bağırsağ törəmələri neoadjuvant şua və kimyəvi müalicəyə göndərilir, əməliyyat şua müalicəsi bitimindən 10-12 həftə sonraya planlaşdırılır. Daha proksimal yerləşimli törəmələrdə R0 rezeksiya mümkün olan hallarda birincili radikal əməliyyata üstünlük verilmişdir. Bütün xəstələr üçün multidisiplinar komandanın (cərrah, medikal onkolog, radioloq, şua müalicəsi mütəxəssisi, patohistoloq, gastroenteroloq) müzakirəsi ilə müalicə protokolu qərarlaşır. Əməliyyat qərarı alan xəstələr planlı şəkildə bir gün öncədən xəstəxanaya yətirilir, bağırsağ təmizliyi və tromboemboliya profilaktikası tətbiq olunur, ileostomiya və kolostomiya yerləri markerlə işarətlənir. Əməliyyatlar ümumi endotraxeal anesteziya altında, laparoskopik, eyni komanda iştirakı ilə icra olunur. Standart laparoskopik alətlər və 5 mm, 45 dərəcə kamera istifadə olunur, Total Mesorectal Excision (TME) və embrional disseksiya prinsiplərinə uyğun rezeksiya tətbiq edilmişdir. Anastomozun gərginliksiz olması mütləq şəkildə təmin edilir, yoğun bağırsağın dalaq ayrılığı mobilizasiyası selektiv olaraq icra olunur, anastomozun proksimal ucunun qan təhcizatı subyektiv yontəmlərlə (toxumanın rəngi, kəsik ucunda pulsatil arterial qanaxma) giymətləndirildi. Tədqiqata daxil edilən bütün xəstələrdə kolo-rektal anastomozlar, bir qayda olaraq, eyni marka 28, 31 və 33 mm çapında sirkulyar steplərlə qoyulmuşdur. İlk zamanlar kolo-rektal anastomozlar daha çox uc-uca şəkildə qoyulsada, sonralar anastomoz qaçaqlarının azaldılması məqsədiylə, klinikamızda daha çox yan-uc kolo-rektal anastomoz texnikası tətbiq olunmağa başlamışdır. Uc-uca kolorektal anastomoz texnikasından fərqli olaraq, yan-uc üsulunda proksimal bağırsağ ucundan sirkulyar steplərin anvil parçası mənfəzə yerləşdirilir və ucu kolonun antimezenterik divarından, uc hissədən 8-10 sm daha proksimal nöqtədən xaric edilir (Şəkil 1). Bağırsağın uc hissəsi linear stepler vəya ikiqat büzücü tikişlə bağlanaraq anastomoz üçün hazır vəziyyətə gətirilir. Qoruyucu ileostomiya çıxarılması seçilmiş xəstələrdə qərar verildi – distal anastomoz, neoadjuvant müalicə, malnutritiv xəstələr, anemiya, şəkərli diabet, zərərli vərdişlər, vaskular xəstəliklər bu qərarı dəstəkləyən faktorlar olaraq qəbul edilmişdir. Mərkəzimizdə anastomoz texnikasını yan-uc olaraq dəyişdirildiyi dövənlərdə qaçaq oranlarının azalmasını əsas götürərək qoruyucu ileostomiya çıxarılan xəstələrin də sayı azalmışdır. Anastomoz qaçağına klinik şübhə olduğu hallarda (drenaj möhtəviyyəti, hərəretin yüksəlməsi, peristaltika ləngiməsi, artan qarın ağrısı, taxikardiya, ümumi vəziyyətdə pisləşmə) rektal kontrastla pelvik tomografiya və rektoskopiya ilə təsdiq olundu. Preventiv ileostomiyası olan xəstələrdə aktiv perrektal pelvik drenaj və medikamentoz müalicə ilə müşahidə dəvəam etdirildi, qoruyucu ileostomiyası olma-

yan xəstələrdə isə təcili laparoskopik reviziya, sanasiya, anastomoz defektinin tikişlə təmiri və ileostomiyanın çıxarılması tətbiq olundu.



Səkil 1. Yan-uc anastomozun anvil yerləşməsi

Bütün xəstələrin pasport məlumatları, ailə və xəstəlik anamnezləri, xəstəliyin mərhələsi və lokalizasiyası, əməliyyat öncəsi müalicə protokolları, əməliyyat detalları, postoperativ ağırlaşmalar Microsoft Excel əsaslı data-bazasına qeyd olunmuşdur. İki qrup arasında əldə olunan nəticələr Statistica programı yardımı ilə analiz və müqaisə edilmişdir.

**Alınan nəticələr və onların müzakirəsi.** Araşdırma retrospektiv və müqaisəli olduğundan, mart 2017 - oktyabr 2022 aralığında əməliyyat olunmuş və müxtəlif anastomoz texnikası tətbiq olunan iki homojen xəstə qrupları arasında sonucların analizi aparılmışdır. Kolo-rektal anastomozun yetməzliyinə təsir edən ən önəmli faktorlardan olan neoadjuvant müalicənin aparılması, anastomozun distal yerləşimi və gərginliyi önləmək üçün dalaq ayrılığının endirilməsi kriterləri hər iki qrup arasında statistik analizlə müqaisə olundu və fərgin aşkar olunmadığı görüldü. Hər iki qrupda aşağı lokalizasiyalı düz bağırsağ xərçəngi xəstəsi sayı bənzərdir və təbii olaraq neoadjuvant kemoradioterapiya alan xəstələrin oranı fərqsizdir. Beləliklə, digər kriterlərlə yanaşı (yaş, cinsiyyət, xəstəliyin mərhələsi, yandaş patologiyaların mövcudluğu), anastomoz güvənliyinə təsir edə biləcək əsas faktorlar baxımından “yan-uc” və “uc-uca” xəstə qrupları homojen olaraq qəbul edilmişdir (Cədvəl 1).

Yan-uc kolo-rektal anastomoz qoyulan xəstələrin 4 (5.2%)—də anastomoz qaçağı qeydə alındı və ortalama postoperativ 4-6 sutkada ortaya çıxan ağırlaşma radioloji və endoskopik yontəmlərlə təsdiqləndi. Preventiv ileostoması olan 1 xəstədə sadəcə endoskopik transrektal absesin sanasiyası və aktiv drenajın yerləşdirilməsi icra olundu, septik əlamətlər gerilədikdən sonra xəstə ambulator müşahidə və aralıqlı rektoskopi kontrol müayinələr təyin edildi. Digər 3 xəstədə təcili əməliyyat – laparoskopik reviziya, anastomoz bölgəsinin sanasiyası və defektin tikişlə bərpa edilməsi (bir xəstədə transanal anastomoz təmiri) və ileostoma çıxarılması icra olundu. Təcili əməliyyat olunan bir xəstədə ileostomada darlıq səbəbiylə təkrari cərrahi ilə ileostoma reviziyası aparıldı. Bütün xəstələr sağalma ilə nəticələndi, ileostomanın ləğv edilməsi 3 həftə ilə 3 ay arasında müddətlərdə keçəkləşdirildi, fəsadlaşma qeydə alınmadı. Anastomoz qaçağı yaşanan bir xəstədə, uzaq dövəmdə, endoskopik dilatasiya tələb edən anastomoz darlığı görüldü.

Mərkəzimizdə kolorektal xəstələrdə anastomoz qaçağı riskini azaltmaq üçün daim araşdırmalar aparılır və əməliyyat texnikasını mükəmməlləşdirmək məqsədiylə dünyanın qabaqcıl mərkəzlərinin təcrübəsi öyrənilir, nəticə olaraq yan-uc kolo-rektal anastomoz üsulunu mənimsədikdən və rutin tədbigə qəbul etdikdən sonra anastomoz qaçağı sayında ciddi azalma olduğunu müşahidə etdik. Bu səbəbdən, daha güvənli hesab etdiyimiz yan-uc kolo-rektal anastomoz qoyulan xəstələr arasında qoruyucu ileostomiya çıxarılmasına qərar verdik. Bu xəstə sayının azalmasına imkan yarandı və 76 xəstədən cəmi 10 (13.2%) nəfərdə preventiv ileostomiya çıxarılmışdır. Bununla müqaisədə kontrol qrup – uc-uca anastomoz qoyulan 82 xəstənin 27 (32.9%)—də qoruyucu ileostoma çıxarılmışdır. Teoretik olaraq uc-uca kolo-rektal anastomozun vaskular yetməməzlik baxımından daha güvənsiz olduğu statistik müqaisədə də öz əksini tapır, belə ki, kontrol qrupunda klinik anastomoz qaçağı sayı 82 -dən 9 xəstədə (11%) qeydə alınmışdır və yan-uc qrupundan 2 dəfə çoxdur (Cədvəl 2).

Bu xəstələrin preventiv ileostoması olan sadəcə üçü nonoperativ, transrektal drenajla müşahidə edilmişdir, bunlardan birində spontan bağlanan uretral fistula görülmüşdür, bir xəstədə təkrar əməliyyat gərəkdirməyən anastomoz darlığı. Digərlər 6 xəstə təcili şəkildə reopere

Cədvəl 1. Qrupların homojenliyi

	Neoadjuvant müalicə	Distal yerləşimli	Dalaq ayrılığı mobilizasiyası
A (yan-uc anastomoz) 76	24 (31.5%)	31 (40.8%)	33 (43.4%)
B (uc-uca anastomoz) 82	26 (31.7%)	36 (43.9%)	32 (39%)

Cədvəl 2. Qruplar arasında anastomoz qaçağı və ileostomiya tezliyi

	Klinik anastomoz qaçağı	Qoruyucu ileostomiya
A (yan-uc anastomoz) 76	4 (5.2%)	10 (13.2%)
B (uc-uca anastomoz) 82	9 (11%)	27 (32.9%)

edilmişdir. Bir xəstədə daha sonra pelvik abses səbəbiylə perkutan drenaj tətbiq edilmişdir. Təcili əməliyyat olan bir xəstəməzdə ileostoma çıxarılmasına baxmayaraq ağır komorbid səbəblərdən septik mənzərə davam etdi, təkrar əməliyyatda laparotomiya və uc kolostomiya çıxarılmasına rəğmən ağır sepsis və ölümlə nəticələndi. Kontrol qrupunda preventiv ileostomiya çıxarılan 27 xəstədən 2 nəfərdə ileostomiyanın ləğvi əməliyyatından sonra fəsadlar müşahidə edilmişdir, bunlardan bir xəstədə təkrar əməliyyat və anastomoz reviziyasına ehtiyac olmuşdur.

Bilindi ki, kolorektal əməliyyatlar zamanı çıxarılan qoruyucu ileostoma anastomoz qaçağı riskini azaltmağa deyil, bu ağırlaşma baş verdiyi halda letallığın azaltmasına xidmət edir. Amma bununla yanaşı, qoyulan ileostomanın özünə və ləğv edilməsi əməliyyatına aid ağırlaşmalar mövcuddur, eyni zamanda xəstənin metabolik durumu və həyat keyfiyyətinə ciddi xələl gətirməkdədir. Nəticə olaraq, kolo-rektal anastomoz texnikasını daha güvənilir hala gətirməklə həm anastomoz qaçağı sayının azalması, həm də preventiv ileostomiya çıxarılan xəstə sayını azaltmağa əsas yaranır.

Kolorektal cərrahiyyədə anastomoz qaçağının ən təhlükəli və sıx rast gəlmə ağırlaşma olduğundan, illərlə araşdırmalar davam edir və aktuallığını qorumaqdadır. Bu fəsadın səbəbləri və risk faktorları olduqca müxtəlifdir, sübuta dəyən faktorlardan ən önəmlisi isə anastomoz uçlarının qan təhçizatının yetərsizliyidir. Mövcut tədqiqatda bəhs edilən risk faktorunun rolunun yüksək olduğu və bu səbəbdən yan-uc anastomoz texnikasının faydası araşdırılmışdır. Sonuc olaraq, sadəcə anastomoz texnikası ilə fərqlənən iki homojen qrup arasında aparılan müqaisə yan-uc anastomozun uc-uc üsulundan daha güvənli olduğunu statistik olaraq göstərdi və bunun nəticəsi olaraq həm anastomoz qaçağı həm də preventiv ileostomiya oranlarında bariz azalma müşahidə edildi.

Yan-uc kolo-rektal anastomoz texnikasını güvənilir bir yöntem olaraq kliniki təcrübədə tətbiqini tövsiyyə etməklə yanaşı, daha geniş həcmli və prospektiv müqaisəli təhqiqatlara ehtiyac olduğu qənaətinə deyik.

**Açar sözlər:** anastomoz qaçağı, düz bağırsağ xərçəngi, kolorektal, laparoskopik

## ƏDƏBİYYAT:

1. Akira Tsunoda. Side-to-end vs. Colonic Pouch vs. End-to-end Anastomosis in Low Anterior Resection / Showa Univ J Med Sci 2008, v.20, p.61-68.
2. Branagan, G. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery / G. Branagan, D. Finnis // Diseases of the colon and rectum., 2005, v.48, p.1021-1026.
3. Bell S., Walker K., Rickard M. et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. // The British journal of surgery., 2003, v.90, p.1261-1266.
4. Katoh H., Yamashita K., Wang G. et al. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. // Journal of gastrointestinal surgery., 2011, v.15, p.120-129.
5. Gertsch P., Baer H., Kraft R. et al. Malignant cells are collected on circular staplers // Diseases of the colon and rectum. 1992, v.35, №3, p.23-36.
6. Umpleby H., Fermor B., Symes M. Williamson Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. // The British journal of surgery., 1984, v.71, p.659-663.
7. Biagi J., Raphael M., Mackillop W. et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. // JAMA., 2011, v.305, p.2335-2342.
8. Николаева А.О., Данилов М.А., Атрошенко А.О. Оценка факторов риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов: обзор литературы. // Наука молодых., 2020, т.8, с.106-115.
9. Тарасов М.А., Пикунов Д.Ю., Зароднюк И.В., и соавт. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов. // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского., 2016, т.4, с.80-88.
10. Черкасов, М. Ф., Дмитриев А. В., Грошинин В. С. и соавт. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии., 2019, т.29, с.27-34.
11. Алиев Э.А., Леонтьев А.В., Николаева Е.А., Рамазанов М.Р., Магомедов А.М. и соавт. Аппарат для исследования гемоциркуляции в шовной полосе межкишечного анастомоза // Медицинская техника., 2019, Т.1, с.10-13.
12. Липницкий Е.М., Леонтьев А.В., Николаева Е.А. Диагностика состояния микроциркуляторного русла в области межкишечного анастомоза. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019, №2, с.78-81.
13. Boyle, N.H., Manifold D., Jordan M.H., Mason R.C. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. // Journal of the American College of Surgeons., 2000, v.191, p.504-510.
14. Hallbook O., Johansson K., Sjobahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma - comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. // The British journal of surgery., 1996, v.83, p.389-392.
15. Kashiwagi H. The lower limit of tissue blood flow for safe colonic anastomosis: an experimental study using laser Doppler velocimetry // Surgery today., 1993, v.23, p.430-438.

## XƏRÇƏNG XƏSTƏLƏRİNDƏ KOMBİNƏOLUNMUŞ TARGET TERAPİYA VƏ VİSKUM ALBUM İLƏ TERAPİYANIN KLİNİK TƏHLÜKƏSİZLİYİ

A. Tronike, O. Şiao Li, A. Merkle, H. Matthes, F. Şhad  
"Havelhöhe" Tədqiqat İnstitutu, Onkologiya Mərkəzi, Almaniya, Berlin

### CLINICAL SAFETY OF COMBINED TARGETED AND VISCUM ALBUM L. THERAPY IN ONCOLOGICAL PATIENTS

A. Thronicke, O. Shiao Li, A. Merkle, H. Matthes, F. Schad

Despite improvement of tumor response rates, targeted therapy may induce toxicities in cancer patients. Recent studies indicate amelioration of adverse events (AEs) by add-on mistletoe (*Viscum album L.*, VA) in standard oncological treatment. The primary objective of this multicenter observational study was to determine the safety profile of targeted and add-on VA therapy compared to targeted therapy alone.

Demographic and medical data were retrieved from the Network Oncology registry. Allocation to either control (targeted therapy) or combinational group (targeted/add-on VA) was performed. Safety-associated variables were evaluated by adjusted multivariable analyses.

The median age of the study population ( $n = 310$ ) at first diagnosis was 59 years; 67.4% were female. In total, 126 patients (40.6%) were in the control and 184 patients (59.4%) in the combination group. Significant differences were observed between both groups with respect to overall AE frequency ( $\chi^2 = 4.1$ ,  $p = 0.04$ ) and to discontinuation of standard oncological treatment ( $\chi^2 = 4.8$ ,  $p = 0.03$ ) with lower rates in the combinational group (20.1%, 35% respectively) compared to control (30.2%, 60.5%, respectively). Addition of VA to targeted therapy significantly reduced the probability of oncological treatment discontinuation by 70% (Odds ratio (OR) 0.30,  $p = 0.02$ ).

**Keywords:** safety analysis, toxicity profile, combinational therapy, targeted therapy, monoclonal antibody therapy, immune checkpoint inhibitors, *Viscum album L.*

Xərçəngin müalicəsində monoklonal anticisimlərdən (mAbs), tirozinkinaz inhibitorlarından (TKI) və immunoterapiyadan (immun nəzarət nöqtəsi inhibitorları, (immune checkpoint inhibitors- ICI) ibarət target terapiya effektiv şəkildə istifadə olunur [1, 2, 3]. Bununla belə, meta-analizlər göstərir ki, onkoloji müalicədə bütün target dərmanlar sağqalma müddətini yaxşılaşdırmaq baxımından kifayət deyil [4, 5] və bəzi xərçəng yarımqrupları üçün hətta təsdiq edilmiş target dərmanların effektivliyi mübahisəli olaraq qalır [5]. Təəccüblüdür ki, Avropa Dərman Agentliyi tərəfindən 2009-2013-cü illər arasında təsdiqlənmiş mAb göstəricilərinin yalnız 35%-i və TKI göstəricilərinin təxminən 38%-i müqayisəli müalicə və ya plasebo ilə müqayisədə sağqalma və ya sağlamlıqla bağlı həyat keyfiyyətində (HRQL) yaxşılaşma nümayiş etdirmişdir. Oxşar nəticələr ABŞ Qida və Dərman İdarəsi tərəfindən təsdiqlənmiş xərçəng müalicələri üçün dərc edilmişdir [7]. Target terapiya ilə sağqalmanın yaxşılaşdırılması toksikliyi gücləndirməklə əldə oluna biləcəyi barədə dəfələrlə məlumat verilmişdir (monoterapiya [8], yaxud standart və ya kimyaterapiya ilə kombinasiyasını [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17] istifadə edilməklə). Kimyaterapiya və ya standart monoklonal anticism terapiyasında, target müalicədə və ya immunoterapiya ilə kombinə olunmuş müalicədə, yaxşı klinik nəticədən əlavə, toksikliyin gücləndirilməsini

göstərən bir çox tədqiqat nəşr edilmişdir [9, 10, 11, 18]. Əhəmiyyətinə görə yaxınlarda immunoterapiyanın səbəb olduğu immun-asıllı arzuolunmaz halların (AE) müalicəsi üçün protokollar və təlimatlar nəşr edilmişdir [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Məsələn, son illər immunoterapiya ilə əlaqəli və mühüm klinik əhəmiyyətə malik yeni arzuolunmaz hallar olan kardiotoxiklik və neyrotoksiklik haqqında məlumat verilmişdir [26, 27, 28, 29, 30, 31]. Antroposofik-integrativ onkologiyada xərçəng xəstələrində ağ öksəotu (*Viscum album L.*, VA) ilə antitumor müalicəsi, həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılması (HRQL) ilə yanaşı, onkoloji müalicə nəticəsində yaranan toksikliyin tolerantlığını yaxşılaşdırmaq üçün özünü yaxşı sübut etdi [32, 33, 34]. Bununla belə, tolerantlığın əsas mexanizmləri qeyri-müəyyən olaraq qalır. Bütün mərhələli xərçənglə bağlı son nəticələr göstərdi ki, mAb terapiyası ilə müalicə olunan xəstələrdə AE ehtimalı əlavə VA [35] alan xəstələrlə müqayisədə 5 dəfə çoxdur. Təəssüf ki, VA əlavə edilməsi yayılmış və metastatik ağciyər xərçəngi və melanoma olan xəstələrdə ICI səbəb olan toksiklik profilini dəstəklədi. VA ilə əlavə terapiyanın ciddi yan təsirlər olmadan etibarlı təhlükəsizlik profili təmin etdiyi bildirilmişdir. Biz fərz edirik ki, bu tədqiqata VA terapiyasının əlavə edilməsi target müalicənin məlum yan təsirlərini artırmayacaq və hətta onları azalda bilər.



**Material və metodlar:** Almaniyanın sertifikatlı integrativ-onkoloji klinik reyestri [41] olan Network Oncology (NO)-dən qeydiyyatdan keçməyə razı olan xərçəng xəstələri tədqiqata 2010-cu ilin fevralından 2017-ci ilin iyununa qədər cəlb ediləblər. Tədqiqata aşağıdakı xəstələr daxil edilib: yazılı razılıq verib, target terapiya ilə yanaşı Abnobaviscum® (Pforzheim, Almaniya) VA terapiyası (və ya onsuz) alan 18 yaşlı xəstələr (cinsindən asılı olmayaraq). VA terapiyası Dərman istifadə təlimatına uyğun olaraq subkutan yolla tətbiq edilmişdir. Bəzi hallarda, venadaxili və ya ocaq-daxili tətbiq olunmuşdur (qeyd olunmuş göstərişlərdən kənar). Cari tədqiqatda xəstələrdə VA-dan istifadənin əsas səbəbi xərçəng və terapiya ilə əlaqəli simptomları yüngülləşdirməklə xərçəng xəstələrində HRQL və özünütənzimləməni yaxşılaşdırmaq idi. VA həkimin qərarı ilə verilirdi. Target terapiya və əlavə VA terapiyasının kombinasiyasını qəbul edən xəstələr “kombinasiya qrupu”na təyin edildi. Əlavə VA olmadan target terapiya alan xəstələr “nəzarət qrupu”na təyin edildi.

Yazılı məlumatlı razılıq alındı. Network Oncology (NO) qeydiyyat tədqiqatı Berlin Tibb Assosiasiyasının etik komitəsi tərəfindən təsdiq edilmişdir (Eth-27/10), təsdiq tarixi: 04 fevral 2011.

**Nəticələr:** Ümumilikdə 310 xəstə müalicə olunub; bunlardan 126 xəstə (40,6%) əlavə VA terapiyası (nəzarət qrupu) olmadan target terapiya aldı; 184 xəstə (59,4%) 2010-cu ilin yanvarından 2017-ci ilin iyun ayına qədər target və əlavə VA terapiyası (kombinə olunmuş qrup) alıb.

Ümumi tədqiqat qrupunun 67,4% -i qadınlar idi. Ən çox rast gəlinən xərçənglər döş xərçəngi (36,5%), həzm/mədə-bağırsaq traktı xərçəngi (27,1%) və tənəffüs orqanları /döş qəfəsi xərçəngi (20%) olub. Süd vəzi xərçəngi xəstələri nəzarət qrupunun demək olar ki, yarısını (46,8%), hematoloji/qan xərçəngi (23,0%), respirator/döş qəfəsi xərçəngi (15,1%) və həzm/mədə-bağırsaq traktı xərçəngi (23,0%) olan xəstələrin payına düşür (13,5%). Kombinə olunmuş qrupdakı xəstələrin ən böyük hissəsi həzm/mədə-bağırsaq traktı xəstəlikləri (36,4%), sonra döş xərçəngi (29,4%) və respirator /torakal xəstəlikləri (23,4%) olan xəstələrdir. Qruplar arasındakı fərqlər gəlincə, döş xərçəngi olan xəstələrin payı ( $p = 0.002$ ), həzm/mədə-bağırsaq traktı xərçəngi olan xəstələrin ( $p < 0.001$ ) və Beynəlxalq Xərçənglə Mübarizə İttifaqının (UICC) IV mərhələsi xərçəngi olan xəstələrin payı ( $p < 0.001$ ) kombinə olunmuş qrupla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur. Hematoloji/qan xərçəngi ( $p < 0.001$ ), eləcə də naməlum mərhələ UICC xərçəngi ( $p = 0.007$ ) kombinə olunmuş qrupa nisbətən nəzarət qrupunda əhəmiyyətli dərəcədə daha çox yayılmışdır. Xərçəng üçün cərrahiyyə 236 xəstədə (76,1%) və radioterapiya 141 xəstədə (45,6%) icra olunmuşdur; hər iki müalicə qrupunda xəstələrin nisbəti, demək olar ki, balanslı olmuşdur (əməliyyat: nəzarət qrupu - 74% və kombinə olunmuş qrupda 78,3%, radiasiya: nəzarət

qrupu 49,2% və kombinə olunmuş qrupda 35,9%).

Kimyaterapiya (ChT) 82 xəstəyə (26,5%) tətbiq edildi; nəzarət qrupunda xəstələrin faizi (12,7%) kombinə olunmuş qrupa (35,9%) nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə ( $p < 0,001$ ) aşağıdır. Target terapiya baxımından ən çox istifadə edilən monoklonal anticisimlər Trastuzumab (34,5%), Bevasizumab (24,5%) və Rituximab (10,6%) idi, Erlotinib (12,3%) isə ən çox istifadə edilən TKI idi. Kombinə olunmuş qrupdakı xəstələrin əhəmiyyətli dərəcədə çox hissəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə Bevasizumab (35,3%) və ya Erlotinib (19,0%) qəbul etmişdir (müvafiq olaraq 8,7% və 2,4%,  $p < 0,001$ ). Bundan əlavə, Erlotinib qəbul edən kombinə olunmuş qrupda xəstələrin faizi nəzarət qrupundakı xəstələr ilə müqayisədə (2,4%,  $p < 0,001$ ) daha yüksək olmuşdur (19%). Əksinə, nəzarət qrupunda olan xəstələrin daha çoxu kombinə olunmuş qrup ilə müqayisədə Trastuzumab (48,4%) və ya Rituximab (21,4%) ilə müalicə olunub (müvafiq olaraq 25% və 3,3%,  $p < 0,001$ ). Target terapiya orta hesabla 3,1 ay (93 gün) davam etdi (kvartillər arası interval 1,6-6,2 ay). VA ilə əlavə müalicəyə gəldikdə, kombinə olunmuş qrupda VA fraxini (63,6%), VA quercus (17,6%) və VA mali (10,7%) ən çox istifadə edilən dərmanlardır. VA ilə əlavə terapiyanın müddəti orta hesabla 3,8 aydır (114 gün).

Hazırkı tədqiqat qrupunda AE-nin ümumi tezliyi 310 xəstənin 34-də, 11% təşkil etmişdir. Müalicə qruplarında - nəzarət qrupunda 17 (13,5%) xəstədə 38 AE (30,2%), kombinə olunmuş qrupda isə 17 (9,2%) xəstədə 37 AE (19,8%) olmuşdur. AE tezliyi hər iki qrup arasında əhəmiyyətli dərəcədə fərqli idi ( $\chi^2 = 4.12$ ,  $p$ -dəyəri = 0.042). Ümumi tədqiqat kohortunda ən çox rast gəlinən neqativ hallar anemiya, ürəkbulanma, qusma və qızdırma idi. Nəzarət qrupunda olan xəstələrdə ən çox müşahidə olunan neqativ hadisələr anemiya, ağrı, ürəkbulanma və qusma (hər biri 2,4%), kombinə edilmiş terapiya zamanı isə - daha çox qızdırma və ümumi vəziyyətin pisləşməsi qeyd edildi (hər biri 2,2%). Sistem-orqan sinfi (SOC) baxımından AE-lərin əksəriyyəti “qan və limfa sistemi pozulmaları” (5,5%), daha sonra “ümumi pozulmalar və yeridilmə nahiyəsində pozulmalar” (4,2%) və “mədə-bağırsaq pozulmaları” (2,9%) kimi təsnif edilmişdir.

Müalicə qrupları arasında fərqlər baxımından “ümumi pozulmalar və yeridilmə nahiyəsində pozulmalar” haqqında məlumat verən xəstələrin faizi hər iki müalicə qrupunda demək olar ki, eyni idi (nəzarət qrupunda 6,4%, kombinə olunmuş qrupda 6,5%). Psixi pozulmalar haqqında (“ümumi vəziyyətin pisləşməsi”) məlumat kombinə olunmuş qrupda (2,2%) nəzarət qrupuna (0,8%) nisbətən daha yüksək idi, lakin bu fərq əhəmiyyətli deyildi. Bütün digər SOC-larda xəstələrin sayı nəzarət qrupunda daha yüksək idi. Bütün tədqiqat kohortu üçün heç bir ciddi AE və ya ciddi əlavə reaksiyalar (İCH) bildirilməmişdir.

Tədqiqat dərmanının toksik təsirindən ölüm halları olmamışdır. Standart onkoloji müalicədə radiasiya AE

ehtimalını 1,9 dəfə artırdı (əhəmiyyətə doğru tendensiya ilə OR 1,93, 95% CI: 0,92-4,05,  $p = 0,08$ ). 'AE' nəticəsi üçün başqa heç bir əhəmiyyətli proqnostik göstərici müşahidə edilmədi; lakin, nəzarət qrupunda ehtimal (OR 1.840, 95% CI: 0.90-3.77,  $p = 0.1$ ) artmış (əhəmiyyətli olmayan) və kombinə olunmuş qrupda AE ehtimalı azalmış (qeyri-əhəmiyyətli) (OR 0.54, 95% CI: 0,27-1,12,  $p = 0,1$ ). 75 AE keçirmiş 34 xəstədən 15 xəstə (AE olan xəstələrin 44,1%-i) 36 standart onkoloji müalicəni (bütün AE-lərin 48%-i) dayandıraraq, 3 müalicə tsikli (bütün AE-lərin 4%-i) ertələndirib (müalicə dövrünün dəyişməsi), və 22 müalicə mütəmadi olaraq davam etdirildi (bütün AE-lərin 29,3%-i).

AE olan xəstələrdə müalicənin dayandırılması və dəyişməsində fərqlər müalicə qrupları arasında əhəmiyyətli idi ( $p < 0,001$ ). Məsələn, nəzarət qrupunda 23 (60,5%) kombinə olunmuş qrupla 13 (35%) müqayisədə müalicə dayandırılmış ( $\chi^2 = 4.84$ ,  $p = 0.03$ ). Nəzarət qrupunda yalnız 2 (5,3%) müalicə kombinə olunmuş qrupdakı 20 (54,1%) müalicə ilə müqayisədə qəbul olunmuş davamiyyət çərçivəsində olmuşdur ( $\chi^2 = 21.5$ ,  $p < 0.001$ ). AE-lərə görə müalicə dövrünün gecikmələri yalnız nəzarət qrupunda ( $n = 3$ , 7,9%) qeyd edildi, kombinə olunmuş qrupda isə müşahidə edilmədi ( $p > 0.05$ , qeyri-dürüst). Nəzarət qrupunda 10 (26,3%) AE üçün kombinə olunmuş qrupdakı 4 (10,8%) ilə müqayisədə müalicənin gecikməsi və ya dayandırılması ilə əlaqəli göstəriş yox idi ( $p > 0,05$ , əhəmiyyətli deyil).

**Müzakirə:** VA əlavəsi ilə mAb ilə əlaqəli mənfi yan təsirlərin [35], ICI-induksiyalı toksiklik profilin dəstəklənməsi və hətta azalmasının yaxşılaşması bu yaxınlarda təsdiq edilmişdir. Bu araşdırmada, mAb və ICI-lərə əlavə olaraq, TKI-lər də daxil olmaqla, target terapiya alan xəstələrdə əlavə VA-ların oxşar faydalı təsirlərə malik olub-olmadığını araşdırdıq. Nəticələrimiz bu fərziyyəni təsdiqlədi ki, AE-lərin ümumi tezliyi nəzarət qrupları (VA olmadan target terapiya) ilə müqayisədə kombinə edilmiş qrupda (target terapiya və əlavə VA) əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır.

Bundan əlavə, korreksiya edilmiş çoxparametrlili logistik regressiya analizi ilə təsdiqlənmişdir ki, AE səbəbiylə tibbi abort riski nəzarət qrupu ilə müqayisədə kombinə edilmiş qrupda əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Əsas fərqlər baxımından, kombinə olunmuş qrupda mədə-bağırsağ və ağciyər şişləri, həmçinin metastatik şişləri olan xəstələrin sayı daha yüksək idi ki, bu da əlavə VA terapiyasının ümumi tətbiq sahələrini göstərir. Biz bu yaxınlarda göstərə bilmişik ki, erkən mərhələdə xərçəngi olanlar deyil, inkişaf etmiş və ya metastazlanmış kolorektal xərçəngi (mCRC), eləcə də ağciyər xərçəngi olan xəstələr əlavə VA terapiyası da daxil olmaqla integrativ onkoloji terapiya (İO) alır [48]. Bu, həmçinin Bevasizumab və Erlotinibin kombinə olunmuş terapiya qrupunda daha çox istifadəsini izah edə bilər, çünki onlar müvafiq olaraq bütün mərhələlərdə rezeksi-

yası mümkün olmayan mCRC və qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçənginin müalicəsi üçün təsdiqlənmiş standart dərmanlardır. Bu, həmçinin refrakter metastatik mCRC-də kombinə edilmiş terapiya qrupunda Setuksimab istifadəsinin daha yüksək tezliyini izah edir. Əksinə, nəzarət qrupunda döş xərçəngi olan xəstələrin əhəmiyyətli dərəcədə çox hissəsi döş xərçəngini üçün adyuvant terapiya kimi Trastuzumabın daha tez-tez istifadəsi ilə əlaqələndirilir (insan epidermal böyümə faktoru reseptorunun həddindən artıq ekspressiyası ilə) (Her2). Nəzarət qrupunda digər əhəmiyyətli hissə hematoloji xərçəngi olan xəstələrdən ibarətdir və Rituksimabın əhəmiyyətli dərəcədə çox istifadəsi III-IV mərhələ qeyri-Hodgkin limfoma və residiv/refrakter xroniki limfositik leykozun müalicəsi ilə əlaqəli ola bilər. Qrupumuzun mAb üstəgəl VA ilə kombinə edilmiş müalicəsini VA olmadan ümumi mAb terapiyası ilə müqayisə edən son nəticələri nəzarət qrupu xəstələrinin döş xərçəngi və ya hematoloji xərçəng xəstəsi olma ehtimalının daha çox olduğunu və xərçəngin daha erkən mərhələlərdə diaqnoz qoyulduğunu təsdiqləyir. [35].

Hazırkı tədqiqatın nəticələri göstərir ki, target terapiya və əlavə VA ekstraktlarının kombinasiyasını qəbul edən qrupda AE-nin ümumi tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə az olub. Bu, mAb [35] və ICI ilə müalicə olunan xəstələrə dair əvvəlki müşahidələrə uyğundur. Bununla belə, mAb, TKI və ICI daxil olmaqla, target müalicələr üçün bu hələ sübuta yetirilməmişdir. Nəzarət qrupunda olan xəstələrdə AE-nin tezliyi oxşar dərmanlardan istifadə edilən klinik sınaqlardakı AE-nin tezliyindən aşağıdır (dərc olunmuş tezliklər nəzərdə tutulur) [11, 36]. Bununla belə, AE-nin rastgəlmə sırası və növləri dərc edilənlərə uyğundur və onların əksəriyyəti klinik sınaqlara və SmPC-nin target terapiya və kimyaterapiyasına uyğun olaraq gözlənilirdi. Nəzarət qrupunda ("qan və limfa sistemi" kateqoriyasında) ürək tərəfdən yan təsirləri olan xəstələrin daha yüksək faizi ürək dis-funksiyasının Her2 target monoklonal anticisim Trastuzumab ilə, xüsusən də antrasiklinlərlə kombinasiyası ilə izah edilə bilər.

Kardiotoksiklik –bu, ötən il bildirilmiş ICI ilə əlaqəli son AE-dir [26, 27, 28, 29, 30, 31]. Qan xəstəlikləri nəzarət qrupunda daha çox qeydə alınıb. Anemiya tez-tez kimyaterapiya və/yaxud target terapiya [18] nəticəsində baş verdiyindən, bu, nəzarət qrupunda xəstələnmə hallarının artmasını izah edə bilər. Bundan əlavə, Bevasizumabın CTx ilə birlikdə istifadəsi zamanı tromboembolik hallar və qanaxma aşkarlanmışdır [10]. Mədə-bağırsağ traktı tərəfindən neqativ halların xəstələrdə mAb terapiyası, target terapiya və ya ICI terapiyası [9, 10, 11, 18] zamanı artdığı bildirilir ki, bu da nəzarət qrupunda bu hadisələrin daha yüksək faizini izah edə bilər. Diareya ilə əlaqəli, müvafiq olaraq, CTx/mAb [11] və CTx/target terapiya [11], [18] kombinə olunmuş terapiya zamanı tək CTx ilə müqayisədə ishal hallarının artması bildirilmişdir. Ümumi və infuziya ilə əlaqəli

simptomlar həm target terapiya, o cümlədən antiendotelial böyümə faktoru reseptoruna qarşı (EGFR) mAb terapiya, həm də VA terapiyası ilə əlaqələndirilə bilər və hər iki müalicə qrupunda oxşar paylanmanı izah edə bilər. Tək CTx ilə müqayisədə CTx/mAb kombinasiyası ilə dəri toksikliyi hallarının artması bildirilmişdir [11]. Məsələn, əvvəlki tədqiqatlarda KT ilə müqayisədə KT/target terapiyanın kombinasiyasından sonra 3 və ya 4-cü dərəcəli səpgilərin (təhlükə nisbəti (RR) = 11,2) daha yüksək rast gəlinməsi müşahidə edilmişdir [18]. Bundan başqa, əvvəllər əlavə VA müalicəsi ilə bağlı yüngül və orta dərəcədə infuzion və allergik dəri reaksiyaları haqqında məlumat verilmişdir [35]. Digər effektlərlə yanaşı, qızdırma öksəotu istifadəsinin ən tez-tez görülən və arzuolunan yan təsirlərindən biri olduğundan, bu onun kombinə olunmuş qrupda daha yüksək tezliyini izah edə bilər. Biz fərz edirik ki, kombinə olunmuş qrupda psixiatrik pisləşmə hallarının daha çox olması müalicə ilə bağlı əlavə təsirlərdən daha çox xəstələrin ümumi onkoloji vəziyyəti ilə bağlı ola bilər, çünki kombinə olunmuş qrupda xəstələrin sayı xeyli çoxdur və onlar diaqnoz qoyulan zaman IV mərhələdə idilər.

Hazırkı araşdırmada target terapiya alan xəstələrdə AE səbəbiylə standart onkoloji müalicənin dayandırılması ehtimalının əlavə VA ilə 70% azaldığını göstərə bildik. Və əksinə, target terapiya zamanı müalicənin dayandırılma ehtimalı 3 dəfə çox idi. Bu rəqəm mAb terapiyasının əvvəlki tədqiqatına uyğundur; burada mAb ilə müalicə olunan xəstələrdə AE ehtimalı eyni vaxtda VA ilə müalicə olunanlarla müqayisədə 5 dəfə yüksək idi [35]. Biz fərz edirik ki, kombinə edilmiş terapiya qrupunda aşağı AE dərəcəsi və dayandırılma tezliyinin aşağı olması target terapiyaya VA əlavə edilməsi ilə bağlıdır. Bu, əlavə VA terapiyası olmadan və onunla birlikdə mAb və ICI terapiyasının təhlükəsizlik profilini təhlil edən tolerantlıq tədqiqatlarının dərc edilmiş nəticələri ilə uyğundur [35]. VA-nın toksikliyi azaldıcı təsirlərini izah edən spesifik mexanizmlər hazırkı işdə qeyri-müəyyən olaraq qalır və nəşr edilmiş immunostimulyator, antiproliferativ, antiangiogenik və antiinvaziv təsirlər ilə onları izah etmək kifayət deyil. Göstərilmişdir ki, VA ekstraktları in vitro və in vivo, döş xərçəngi xəstələrinin qanında radiasiya, ultrabənövşəyi və siklofosamid nəticəsində limfositlərin zədələnməsi zamanı DNT reparasiyasını yaxşılaşdırır; bundan əlavə, qamma şüaları döş xərçəngi xəstələrinin periferik qan mononuklear hüceyrələrini zədələyir və bu, xərçəng xəstələrinin yaşadığı neqativ hadisələrin yaxşılaşdırılması mexanizmi haqqında fərziyyə kimi çıxış edə bilər. Bundan əlavə, yanaşı VA müalicəsinin səbəb olduğu qısamüddətli ümumi HRQL haqqında məlumat verilmişdir.

Maraqlıdır ki, Bevasizumab istifadə edilən bütün digər target dərmanlarla müqayisədə hazırkı tədqiqatda standart onkoloji müalicənin dayandırılması ehtimalının azaldığını göstərdi ki, bu da əlavə Bevasizumabın yan təsirlərini kifayət qədər məqbul kimi qiymətləndirən

meta-analizin nəticələrinə uyğundur; eyni zamanda irəliləmə olmadan sağqalma və ümumi cavab reaksiyasını əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır. Baxmayaraq ki, Bevasizumab ilk növbədə qeyri-rezektabel mCRC üçün target müalicə kimi göstərilərsə də, indiki kohort tədqiqatda mədə-bağırsağ xərçəngi müalicəsinin dayandırılma ehtimalının artması müalicə toksiklik profillərinə deyil, inkişaf etmiş xərçəngə əsaslanma bilər. Döş xərçəngi olan xəstələr tez-tez standart onkoloji müalicəyə şübhə ilə yanaşır və narahat olurlar. Burada göstəriləndiyi kimi, döş xərçəngi olan xəstələrdə AE-nin artması və ya daha dözümlü target terapiya rejimlərinə görə müalicənin dayandırılması nadir hallarda baş verir. Əlavə VA terapiyası, kohortumuzda görüldüyü kimi, target terapiyanın dayandırılmasının daha aşağı tezliyi ilə nəticələndiyi üçün, daha çox effektiv və beləliklə, xəstə üçün daha əlverişli ola bilər.

Hazırkı tədqiqatın nəticələri göstərir ki, yalnız target terapiya alan xəstələrlə müqayisədə kombinə edilmiş target və yanaşı VA terapiyası alan xəstələrdə AE tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olmuşdur. Kombinə olunmuş terapiya qrupunda yaranmış AE-lər xərçəng xəstəliklərinin standart onkoloji müalicəsi zamanı abort tezliyinin əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına gətirdi. Çoxparametrlı reqressiya analizinə əsasən, AE-lərə görə müalicənin dayandırılmasının azalması target terapiya alan xəstələrdə əlavə VA terapiyası ilə əhəmiyyətli dərəcədə əlaqəlidir.

**Açar sözlər:** təhlükəsizlik təhlili, toksiklik profili, kombinə olunmuş terapiya, target terapiya, monoklonal anticisim terapiyası, immun nəzarət nöqtələrinin inhibitorları, Viscum albom L.

#### ƏDƏBİYYAT:

1. Kim B., Kim J., Kim H. Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review // *Oncotarget.*, 2017, v.8, p.51779–51785.
2. Fahmy O., Khairul-Asri M., Stenzl A., Gakis G. The current status of checkpoint inhibitors in metastatic bladder cancer. // *Clin. Exp. Metastasis.*, 2016, v.33, p.629–635.
3. Colli L., Machiela M., Zhang H., Myers T., Jessop L. et al. Landscape of combination immunotherapy and targeted therapy to improve cancer management // *Cancer Res.* 2017, v.77, p.3666–3671.
4. Ottaiano A., Capozzi M., De Divitiis C., De Stefano A., et al. Gemcitabine mono-therapy versus gemcitabine plus targeted therapy in advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomized phase III trials. // *Acta Oncol.*, 2017, v.56, p.377–383.
5. Partridge A., Rumble R., Carey L. et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. // *J. Clin. Oncol.* 2014, v.32, p.3307–3329.
6. Davis C., Naci H., Gurrpınar E. et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: Retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. // *BMJ.*, 2017, v.359, p.4530.
7. Kim C., Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a

- surrogate end point and subsequent overall survival. // *JAMA Intern. Med.*, 2015, v.175, p.1992–1994.
8. Qian X., Qin J., Pan S. et al. Maintenance therapy in ovarian cancer with targeted agents improves PFS and OS: A systematic review and meta-analysis. // *PLoS ONE.*, 2015, v.10, p.129–136.
  9. Rizvi N., Hellmann M., Brahmer J. et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. // *J. Clin. Oncol.*, 2016, v.34, p.2969–2979.
  10. Botrel T., Clark L., Paladini L. et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. // *BMC Cancer.*, 2016, v.16, 677 p.
  11. Nie F., Shen J., Tong J. et al. Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. // *J. Dig. Dis.*, 2009, v.10, p.247–257.
  12. Weber J., Kähler K., Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. // *J. Clin. Oncol.* 2012, v.30, p.2691–2697.
  13. Costa R., Carneiro B., Agulnik M., et al. Toxicity profile of approved anti-PD-1 monoclonal antibodies in solid tumors: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. // *Oncotarget.*, 2017, v.8, p.8910–8920.
  14. Zhao T., Wang ZN., Song YX. et al. The efficacy and safety of targeted therapy with or without chemotherapy in advanced gastric cancer treatment: A network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials. // *Gastric Cancer.*, 2018, v.21, p.361–371.
  15. Soiffer R., Davids M., Chen Y. Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint blockade in allogeneic hematopoietic cell transplantation. // *Blood.*, 2018, v.131, p.1073–1080.
  16. Lin W., Xu Q., Wang H. et al. Fulvestrant plus targeted agents versus fulvestrant alone for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer progressed on previous endocrine therapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Breast Cancer.*, 2017, v.24, p.345–352.
  17. Lidar M., Giat E., Garelick D. et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. // *Autoimmun. Rev.*, 2018, v.17, p.284–289.
  18. Yang J., He J., Yu M. et al. The efficacy and safety of platinum plus gemcitabine (PG) chemotherapy with or without molecular targeted agent (MTA) in first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Medicine.*, 2016, v.5, p.75-99.
  19. Williams K., Grauer D., Henry D. et al. Corticosteroids for the management of immune-related adverse events in patients receiving checkpoint inhibitors. // *J. Oncol. Pharm. Pract.*, 2017, v.16 p.45-63.
  20. Webb P., Rice T., Cooksley T. Problem-based review: Immune-mediated complications of ‘Checkpoint Inhibitors’ for the Acute Physician. // *Acute Med.*, 2017, v.16, p.21–24.
  21. Roberts K., Culleton V., Lwin Z., et al. Immune checkpoint inhibitors: Navigating a new paradigm of treatment toxicities. // *Asia Pac. J. Clin. Oncol.* 2017, v.13, p.277–288.
  22. Reimschuessel E., Dela Cruz B., Gonzalez M. et al. Immunotherapy toxicities: A new electronic documentation template to improve patient care. // *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2017, v.21, p.41–44.
  23. Puzanov I., Diab A., Abdallah K. et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. // *J. Immunother. Cancer.* 2017, v.5, p.95.
  24. Mistry H., Forbes S.G., Fowler N. Toxicity management: Development of a novel and immune-mediated adverse events algorithm. // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2017, v.21, p.53–59.
  25. Cousin S., Seneschal J., Italiano A. Toxicity profiles of immunotherapy. // *Pharmacol. Ther.*, 2018, v.181, p.91–100.
  26. Varricchi G., Marone G., Mercurio V. et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity: An emerging issue. *Curr. Med. Chem.*, 2017, v.25, p.1327–1339.
  27. Varricchi G., Galdiero M.R., Marone G. et al. Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors. // *ESMO Open.*, 2017, v.2, p.225–247
  28. Tetzlaff M., Jazaeri A., Torres-Cabala A. et al. Erythema nodosum-like panniculitis mimicking disease recurrence: A novel toxicity from immune checkpoint blockade therapy—Report of 2 patients. // *J. Cutan. Pathol.*, 2017, v.44, p.1080–1086.
  29. Spain L., Walls G., Julve M., et al. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: A single centre experience and review of the literature. // *Ann. Oncol.*, 2017, v.28, p.377–385.
  30. Makarious D., Horwood K., Coward J. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. // *Eur. J. Cancer.*, 2017, v.82, p.128–136.
  31. Feng S., Coward J., McCaffrey E., et al. Pembrolizumab-induced encephalopathy: A review of neurological toxicities with immune checkpoint inhibitors. // *J. Thorac. Oncol.*, 2017, v.12, p.1626–1635.
  32. Bock P., Friedel W., Hanisch J. et al. Efficacy and safety of long-term complementary treatment with standardized European mistletoe extract (*Viscum album L.*) in addition to the conventional adjuvant oncologic therapy in patients with primary non-metastasized mammary carcinoma. Results of a multi-center, comparative, epidemiological cohort study in Germany and Switzerland. // *Arzneimittelforschung.*, 2004, v.54, p.456–466.
  33. Bar-Sela G., Wollner M., Hammer L. et al. Mistletoe as complementary treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-based combinations: A randomised phase ii study. // *Eur. J. Cancer.* 2013, v.49, p.1058–1064
  34. Büssing A. Immune modulation using mistletoe (*Viscum album L.*) extracts Iscador. // *Arzneimittelforschung.*, 2011, v.56, p.508–515.
  35. Schad F., Axtner J., Kroz M. et al. Safety of combined treatment with monoclonal antibodies and *Viscum album L.* preparations. // *Integr. Cancer Ther.*, 2016, v.17, p.41–51.

## РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПОДТИПА МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДОСТИЖЕНИИ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА НЕОАДЬЮВАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

Д.А. Алиев, С.Э. Рагимзаде, Т.А. Наджафов, Л.А. Меджидова, Д.Г. Гарибов, Ш.Р. Алиева, Р.Р. Солтанова, Х.У. Салманова, А.Я. Рзаев  
Национальный центр онкологии, г.Баку

2022

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

### THE ROLE OF THE MOLECULAR SUBTYPE OF BREAST CANCER IN ACHIEVING A COMPLETE CLINICAL RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

J. Aliev, S. Ragimzade, T. Najafov, L. Majidova, D. Garibov,  
Sh. Alieva, R. Soltanova, H. Salmanova, A. Rzaev

Patients with different biological subtypes of breast cancer have significant differences in the frequency of achieving a complete pathomorphological and clinical response to neoadjuvant chemotherapy, which may affect the further prognosis of the disease.

**Key words:** local advanced breast cancer, clinical response, prognosis

РМЖ продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной клинической онкологии. В 2020 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин, при этом в мире было зарегистрировано 685 000 случаев смерти от этой болезни [1]. Рак молочной железы встречается во всех странах мира у женщин любого возраста после достижения половой зрелости, однако в более старшем возрасте уровень заболеваемости возрастает. В последние годы отмечается неуклонный рост во многих странах, в том числе и в Азербайджане. РМЖ представляет собой гетерогенный комплекс заболеваний, спектр многих подтипов с различными биологическими особенностями, которые приводят к различиям в характере реакции на различные методы лечения и клинические результаты [2,4]. Анализы РМЖ с помощью новых молекулярных методов теперь обещают разработку более точных тестов для прогнозирования рецидива [4].

Согласно некоторым исследованиям пациенты с люминальным типом В имели самый низкий pCR, за ними следовали пациенты с люминальным типом А (23% в люминальном В против 25% в люминальном А). Самая высокая частота полного клинического ответа наблюдалась у пациентов с люминальным типом В HER2, за которым следовал тройной негативный рак молочной железы (TNBC) и тип HER2 соответственно [4].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение зависимости результатов предоперационного лечения от биологических свойств опухоли у больных местно-распространенным РМЖ.

В исследование вошли 140 пациенток с местно распространенным РМЖ, находившиеся на стационарном лечении в отделении Общей Онкологии Национального Центра Онкологии МЗ АР в период с 2021- 2022 г. Критериями включения в исследование являлись верифицированный РМЖ, стадия заболевания (T2-N2-3M0, T3N0-3M0, T4N0-3M0), отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, полученный курс неoadьювантной системной терапии. Количество курсов неoadьювантной химиотерапии колебалось в пределах 6-12. В зависимости от рецепторного статуса, пациентки получали таргетную терапию. По возрасту больные были поделены на 4 группы. Распределение больных по возрасту указано в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по возрасту

Возраст больных	Кол-во больных	%
До 35	8	5.7
36-50	24	17.1
50-70	87	62.1
Выше 70	12	8.5

Как видно из таблицы 1, наибольшее количество больных было в возрасте 50-70 лет (62.1%), реже всего РМЖ встречался в возрастной группе до 35 лет.

Распределение больных по степени лечебного патоморфоза указано в таблице 2. Оценка осуществлялась по классификации I.D. Miller и S. Payne [3]. Больные были поделены на 4 группы.

Среди больных получивших неoadьювантную химиотерапию, у 9 (6.4%) выявлялся лечебный патоморфоз I степени, у 46 больных определялась II степень (32.9%), у 43 (32.1%) пациенток III степень,

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

Степень патоморфоза	Кол-во больных	%
I	9	6.4
II	46	32.9
III	43	32.1
IV	42	30

у 42 больных (30%) полная регрессия опухоли.

Оценка клинического ответа на проводимое неoadъювантное лечение проводилось по набору стандартизированных критериев RECIST используемых для оценки уменьшения размеров опухоли в ответ на проводимую терапию. Распределение больных по степени клинического ответа на неoadъювантную химиотерапию указано в таблице 3.

**Таблица 3.** Распределение больных по степени клинического ответа

Клинический ответ	Кол-во больных	%
Полный клинический ответ	29	20.7
Частичный клинический ответ	59	42.1
Стабилизация	44	31.4
Прогрессия	8	5.7

Среди пациенток с МРМЖ с полным клиническим ответом преобладали больные с трипл негативным МРМЖ – 15(51.7%), 10 пациенток (34.5%) с HER2 positive МРЖЖ, 4 пациентки с люминальным РМЖ (13.8%). Среди пациенток со стабилизацией процесса преобладали больные с люминальным МРМЖ 31 (70.5%), меньше всего больных было с

трипл негативным МРМЖ 6(13.6%). В группе больных с прогрессией 3 пациентки с люминальным РМЖ (37.5%), 2 пациентки с HER2 positive МРЖЖ (25%), 3 пациентки с трипл негативным МРМЖ (37.5%).

Таким образом, пациенты с различными биологическими подтипами РМЖ имеют значимые различия в частоте достижения полного патоморфологического и клинического ответа на неoadъювантную химиотерапию, что может отразиться на дальнейшем прогнозе заболевания.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак молочной железы, клинический ответ, прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ginsburg O., Yip C., Brooks A. et al. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation. // Cancer, 2020, v.126, p.2379-2393.
- Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. // J. Clin. Oncol., 2010, v.28, p.3271-3277.
- Miller I., Payne S., Ogston K. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. // Int J Oncol 2002, v.20, p.791–796
- Montemurro F. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive and hormone receptor-positive breast cancer: new insights into molecular interactions and clinical implications // Ann. Oncol, 2013, v.13, p.1-13.
- Wang J., Sang D., Xu B., et al. Value of breast cancer molecular subtypes and Ki67 expression for the prediction of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in a Chinese population. // Medicine Baltimore, 2016, v.95, p.18-35.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОКСИМАЛЬНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

*А.Р. Алиев, Р.С. Зейналов, Н.А. Аскеров, А.Х. Керимов, Т.Э. Гусейнов,  
К.К. Мустафаев, А.К. Алиев  
Национальный центр онкологии, г.Баку*

### SURGICAL TREATMENT OF PROXIMAL GASTRIC CANCER

*A. Aliyev, R. Zeynalov, N. Askerov, A. Kerimov,  
T. Huseynov, K. Mustafae, A. Aliyev*

There have been studied the results of radical surgical treatment of the 485 patients with proximal gastric cancer. There have been ascertained, that carrying out extended surgery in proximal gastric cancer is followed by increasing of rate of postoperative complications (26.2%), which lead to increasing of in-patient period. Lethality constituted 8.66%. Meanwhile the obtained rates of annual (88.45%) and 3-year (43.71%) disease free period and overall 3-year (53.81%) and 5-year (30,52%) survival rate testify the appropriateness of application of aggressive surgery approach in proximal gastric cancer.

**Key words:** proximal gastric cancer (PGC), lymph node dissection, relaparotomy

**Введение.** В последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению удельного веса проксимального рака желудка (ПРЖ) и пищеводно-желудочного перехода (7, 9, 13, 14). В частности, исследования последних десятилетий показали данную передислокацию рака желудка, причем мужчины по отношению к женщинам заболевают в соотношении 5:1 (8, 10).

Рак указанной локализации характеризуется высокой злокачественностью, агрессивным инфильтративным ростом, довольно высоким индексом лимфогенного метастазирования и низкой степенью дифференциации (4, 5, 11). Наиболее часто при проксимальном раке желудка регистрируется диффузная (эндемическая) форма (согласно гистологической классификации по Lauren, 1965), при которой опухоль морфологически менее дифференцирована (12).

Раннее наступление явлений дисфагии, связанной с нарушением механической проходимости пищевых масс, с последующим нарастанием алиментарного истощения организма, соответствующий объем хирургического вмешательства в связи с анатомо-физиологическими особенностями данной зоны увеличивают риск возникновения различного рода осложнений в послеоперационном периоде (6). Следует также отметить, что показатели операбельности (40-72%) и резектабельности (38-69%) при проксимальном раке желудка значительно уступают таковым при прочих локализациях процесса, а послеоперационная летальность составляет 15-23% (1, 2, 3, 15).

Все эти факторы ухудшают прогноз относительно данной категории больных и отрицательно сказываются на отдаленных результатах лечения.

**Цель исследования.** Изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения рака проксимальных отделов желудка в зависимости от объема и вида оперативного вмешательства.

**Материал и методы.** В настоящее исследование включены 485 больных ПРЖ, находившихся на стационарном лечении в абдоминальном отделении Национального Центра Онкологии Минздрава Азербайджанской Республики. Из них 391 были мужчины, 91 – женщины. Возраст пациентов варьировал в диапазоне 32-78 лет.

Включенным в настоящее исследование всем больным выполнены оперативные вмешательства в радикальном объеме. Лимфодиссекция на уровне D2 выполнена 368-м, а D3 – 117-и больным. Показаниями для расширения объема диссекции служили результаты дооперационного обследования и интраоперационной ревизии, а в частности, сочетание таких факторов, как низкая степень дифференциации, максимальный размер первичной опухоли свыше 7см, метастатическое поражение второго уровня лимфооттока. При всех случаях, наряду с абдоминальной, проводилась диссекция нижнегрудных параэзофагеальных и диафрагмальных (110 и 111 по JRSGC) групп лимфоузлов. Удаление селезенки не являлось составной частью объема радикальной операции, а выполнялось лишь при вовлечении органа в опухолевый процесс – истинной инвазии, при наличии конгломерата метастатических лимфоузлов 10 группы и при самостоятельных патологиях селезенки. В абсолютном большинстве случаев, а их было 441, операции выполнялись чресбрюшинным доступом, дополненным сагиттальной диафрагмотомией по А.Г.Савиных, с резекцией нижнегрудного отдела

пищевода. У остальных 44 больных вмешательства проводились посредством комбинированного торакоабдоминального доступа в VI или VII межреберье слева по Ohsawa-Garlock в зависимости от конституционального типа больного, сопровождавшиеся резекцией на уровне в основном среднего и в меньших случаях нижнего грудного сегментов пищевода. Выбор хирургического доступа зависел от проксимальной границы поражения опухолевым процессом пищевода, который устанавливался в результате рентгенологического и контрастного эндоскопического исследований. В 187 случаях операция носила комбинированный характер и включала дополнительную резекцию от 1 до 3 смежных органов, причем спленэктомия и резекция пищевода не входили в число данных вмешательств. 428 больным выполнены гастрэктомии, 57 – проксимальные резекции желудка. Необходимо указать, что в 8 случаях после гастрэктомий ввиду высокого уровня резекции пищевода и короткой брыжейки тонкой кишки на реконструктивном этапе выполнена колопластика.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли показало значительное преобладание случаев с низкими степенями дифференциации рака (72,6%). Так, в 22-х случаях (42,9%) установлена низкодифференцируемая аденокарцинома, в 13 (16,7%) – недифференцируемый рак, в 63 (13,0%) – перстневидно-клеточный рак. Среди остальных пациентов у 122 (25,1%) выявлена аденокарцинома высокой или средней дифференциации, у 2 (2,3%) – плоскоклеточный рак.

Распределение больных по стадиям в зависимости от результатов постоперационного морфологического исследования представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Распределение показателей T и N по результатам морфологического исследования удаленного препарата

	N0	N1	N2	N3
T2	35	63	16	8
T3	67	82	49	36
T4	38	41	27	23

Наблюдаемые в послеоперационном периоде осложнения носили как хирургический, так и общесоматический характер и были отмечены у 127 (26,2%) больных. Следует указать, что у ряда больных встречалось сочетание нескольких осложнений одновременно.

Наиболее часто констатировались длительная (свыше 5 суток) лимфоррея более 500 мл – у 24 (18,9%), экссудативный плеврит – у 19 (15,0%) и внутрибрюшные абсцессы – у 8 (6,3%) больных. Из последних двум пациентам выполнены релапаротомии, остальным – закрытое дренирование гнойных

полостей. Необходимо отметить, что у всех больных с наличием внутрибрюшных абсцессов была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы.

У 16 (12,6%) пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдалось внутрибрюшное кровотечение. 12 из них выполнена релапаротомия, установлено диффузное капиллярное кровотечение с раневой поверхности, проведен тщательный гемостаз. У остальных – кровотечение остановлено посредством консервативной терапии.

В пяти случаях (3,9%) наблюдалась ранняя послеоперационная спаечная болезнь. Все пациенты подверглись повторным вмешательствам – разъединение межкишечных спаек с устранением острой тонкокишечной непроходимости.

Все больные выписаны в удовлетворительном состоянии.

Несостоятельность эзофаго-еюно анастомоза установлена у 7 (5,5%) больных. Трое из них выполнены повторные вмешательства. Объем операции заключался в санации и дренировании брюшной полости с формированием питательной еюностомы. Остальным проводилась консервативная терапия: установление назоинтестинального зонда для энтерального питания, дренирование и санация зоны анастомоза, широкой антибиотикотерапии и корригирующего парэнтерального лечения. Заживление дефекта подтверждено клиническим наблюдением и результатами инструментального исследования у пятерых пациентов.

Послеоперационная летальность в нашем исследовании составила 8,66% (11 больных). У двух пациентов отмечалась несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза, а у одного – тромбоз мезентериальных сосудов. Всем пациентам проведена релапаротомия. Несмотря на это, больные скончались вследствие нарастающей интоксикации и истощения. У одного пациента на третьи сутки после операции установлен тромбоз церебральных сосудов. В одном случае после проксимальной резекции желудка также на третьи сутки развилась двусторонняя крупозная пневмония. Проведение консервативной терапии не дало результата. Двое пациентов скончались от тромбоэмболических осложнений. Еще у троих развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, которая, несмотря на незамедлительное вмешательство, привела к летальным исходам. Один пациент скончался в результате нарастающей полиорганной недостаточности при неблагоприятном исходном фоне.

В дальнейшем все больные находились под динамическим наблюдением. Контрольные исследования проводились в первый год после операции раз в три месяца, в последующие годы – дважды в год. На стадиях послеоперационного обследования применялись клиничко-лабораторные (общий и биохимиче-



ский анализ крови, определение уровней онкомаркеров) и инструментальные (рентгенологический, эндоскопический, КТ, УЗИ, МРТ) методы.

Анализ полученных результатов показал, что годовой безрецидивный период составил 88,45% (429 больных), а 3-летний – 43,71% (212 больных). Общая 3-летняя выживаемость составила 53,81% (261 больных), а 5-летняя – 30,52 % (145 больных).

**Заключение.** Были изучены результаты радикального хирургического лечения 485 больных проксимальным раком желудка. Установлено, что проведение расширенных операций по поводу проксимального рака желудка сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений, приводящих, как правило, к увеличению сроков пребывания больных в стационаре. Показатель летальности составил 8,66%. При этом полученные показатели длительности годового и 3-летнего безрецидивного периода, а также общей 3-летней и 5-летней выживаемости свидетельствуют о целесообразности придерживания агрессивной хирургической тактики при проксимальном раке желудка.

**Ключевые слова:** проксимальный рака желудка (ПЖР), лимфодиссекция, релапаротомия

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Азимов Р.Х., Кубышкин В.А. Обзор. Рак кардии. Выбор хирургической тактики. Хирургия. 2004, т.8, с.66-71.
2. Гафтон Г.И., Волков О.Н. Послеоперационные осложнения у больных раком верхней трети желудка. // Биомедицинский журнал. 2003, т.4, с.291.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза. // Русский Медицинский Журнал. 2008, №13, с.914-920.
4. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Стилиди И.С. и др. Кардиоэзофагеальный рак: классификация, хирургическая тактика, основные факторы прогноза. // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н.Блохина РАМН. 2003, №1, с.82–89.
5. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка. // Практическая онкология. 2009, т.10, №1, с.1-7.
6. Максимов М.О., Тузиков С.А., Стрижаков Г.Н., и др. Результаты лечения проксимального рака желудка в зависимости от объема хирургического вмешательства. // Сибирский онкологический журнал. 2017, в.16, п.5-11.
7. Fukayama M., Ruge M., Washington M.K. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. //Digestive Tumours. Lyon (France): IARC 2019, p.59–109.
8. Goto H., Ohmiya N., Kamiya K., et al. Did gastric cancer vary over 30 years in Japan? // Gastroenterology. 2001, v.120, p.255.
9. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. // CA Cancer J Clin. 2006, v. 56, p.106-130.
10. Kurita A., Nozaki I., Kubo Y., et al. "Strategy of the treatment of the carcinoma of the gastric cardia" The proceedings of the 6th International Gastric Cancer Congress, Tokyo, Japan, 2005, p.147.
11. Kurokawa Y., Takeuchi H., Doki Y et al. Mapping of Lymph Node Metastasis From Esophagogastric Junction Tumors: A Prospective Nationwide Multicenter Study. // Ann. Surg. 2021, v.274, p.120-127.
12. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. //Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 1965, v.64, p.31-49.
13. Lochhead P., El Omar E. Gastric cancer // Brit. Med. Bull. 2008, v.85, P.87-100.
14. Petrovchich I., Ford J. Genetic predisposition to gastric cancer. // Semin. Oncol 2016, v.43, p.554–559.
15. Sano T., Sasako M., Mizusawa J. et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. //Ann Surg 2017, v.265, p.277–283.

## MEDIASTINAL TERATOMA

Ə.A. Soltanov, A.V. Süleymanov, E.O. Həmzəyev, A.Q. Hətəmov,  
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

### MEDIASTINAL TERATOMA

A. Soltanov, A. Suleymanov, E. Hamzayev, A. Hatamov

A 61 year-old female patient with benign mediastinal teratoma is presented. Chest roentgenogram and CT of the thorax established the diagnosis. Since the mass was adherent to the pericardium, it was completely removed by partial resection of the pericardium.

**Key words:** Teratoma, Mediastinum

Teratomalar ilk dəfə 1953-cü ildə Willis tərəfindən bir orqan və ya toxumada inkişaf edən üç germinal təbəqədən ibarət anormal toxuma kütləsi kimi təyin edilmişdir. Teratomalar embriolojik hüceyrələrdən əmələ gələn və ön divararalığında xüsusilə yeniyetməlik dövründə az hallarda müşahidə olunan xoşxassəli germ hüceyrəli şişlərdir. Xoşxassəli teratomalar adətən ön mediastinumda yerləşsə də, ağciyər parenximasında və ya paravertebral nahiyədə də inkişaf edə bilər [1]. Teratomalar çox vaxt asimptomatikdir, ancaq törəmənin ölçüsündən asılı olaraq hər hansı orqana kompressiyasına və plevral boşluğa perforasiyasına bağlı olaraq simptomlar təyin oluna bilər. Ümumiyyətlə bədxassəli və ya xoşxassəli mediastinal törəmələrin əksəriyyəti başlanğıc dövrdə asimptomatikdir və rentgenoqrafiyada təsadüfən aşkar edilir. Teratomaların da 60%-i asimptomatikdir və daha çox digər xəstəliklər və ya müayinə məqsədi ilə çəkilmiş rentgenoqrafiyalarda təsadüfən rast gəlinir [2-4]. Radioloji olaraq, adətən hamar konturlu kütlə kimi görünür. Kompüter tomoqrafiya müayinəsi törəmənin ölçüsünü və ətraf toxumalarla əlaqəsini qiymətləndirmək baxımından vacibdir.

Müalicə məqsədi ilə xoşxassəli teratomanın tam çıxarılması kifayətdir. Bədxassəli teratomalarda isə əməliyyatdan sonra kimyaterapiya aparılmalıdır [5,6]. Biz də kliniki praktikamızda cərrahi müalicə ilə sağalan ön mediastinal xoşxassəli teratomalı bir xəstəni təqdim etdik.

61 yaşında qadın xəstə, sinə ağrısı şikayəti ilə müraciət etmişdir. Aparılan döş qəfəsinin rentgeno- loji və intravenoz kontrastlı kompüter tomoqrafik müayinələrinin nəticələrinə əsasən sol hemitoraks ön divararalığı nahiyəsində hamar konturlu, 6x7sm ölçülü teratoma təyin olunduğu qeyd edilmişdir (şəkil 1). Xəstəyə “Soltərəfli torakotomiya, ön mediastinal törəmənin hissəvi perkardla birlikdə tam rezeksiyası” cərrahi əməliyyatı icra edilmişdir. Histoloji nəticə yetkin kistik teratoma (dermoid kista) olaraq təyin olunmuşdur. Xəstə postoperativ olaraq birincili sağalaraq evə yazılmışdır.



Şəkil 1. Ön mediastinal teratomanın KT görüntüsü

**Müzakirə.** Mediastinal teratomalar qeyri-seminatoz primer germ hüceyrəli şişlərdir. Xoşxassəli mediastinal teratomalar bədxassəli teratomalar kimi daha çox gənc yaş qrupunda müşahidə olunur. Histoloji olaraq teratomaların sayı əzələ hüceyrələri, qığırdaq, saç follikulları və dəri kimi endoderma, ektoderma və mezodermadan inkişaf edən toxumalardan ibarət olduğu görülür. Üç müxtəlif forması var; epidermoid kista, dermoid kista və teratomalar. Epidermoid kista yastı epitel ilə örtülmüşdür. Xoşxassəli dermoid kistalarda əlavə olaraq piy və saçdan ibarət dəri əlavələri təyin olunur. Teratomalarda isə solid və ya kistik formada iki və ya üç germinal təbəqədən inkişaf edən strukturlar təyin olunur [1-3]. Tərkibində epidermis və ona aid komponentlər olsa da, ektodermal komponent daha dominantdır. Bu törəmələr ümumiyyətlə bədxassəli degenerasiyaya meyl göstərmirlər [5-7]. Bizim xəstəmizin histopatoloji müayinəsində yetkin kistik teratoma (dermoid kista) təyin olunmuşdur.

Mediastinal törəmələrin 97% -də diaqnoz birbaşa döş qəfəsinin rentgen müayinəsi ilə qoyula bilər. Radioloji olaraq adətən hamar konturlu kütlə kimi görünür. Döş qəfəsinin kompüter tomoqrafik müayinəsi törəmə daxilindəki toxumaları, törəmənin ölçüsünü və ətraf toxumalara kompressiyasını müəyyən etməkdə kömək edir. Maqnit rezonans tomoqrafiya isə törəmənin, ətrafındakı toxumalarla əlaqəsinin daha aydın qiymətləndirilməsini təmin edir [3,5-7]. Xəstəmizin intravenoz kontrastlı

kompyuter tomoqrafik müayinəsi intraoperativ görüntü ilə uyğun idi.

Teratomalı xəstələrin 2/3-si asimptomatik olsa da, pediatrik qrupdakı xəstələrin əksəriyyətində simptom görülməkdədir. Sinə ağrısı ən çox görülən simptomdur. Digər simptomlar öskürək və nəfəs darlığıdır. Törəmənin kistik xüsusiyyətinə görə ətraf toxumalara kompressiyası ilə bağlı simptomlar hətta böyük ölçülərdə də nadirdir və bronxial ağaca perforasiya etdikdə hemoptiziya müşahidə edilə bilər [7-9]. Ədəbiyyatda hemoptiziyanın bildirildiyi hallarda ağciyər parenximası ilə təmasın aşkar edildiyi qeyd edilmişdir [6,10]. Bizim xəstəmizdə intraoperativ olaraq bronxial ağaca və ağciyər toxumasına invaziya yox idi. Belə hallarda xəstəliyin müalicəsi törəmənin cərrahi rezeksiyasıdır. Cərrahi kəsik olaraq torakotomiya və ya median sternotomiyaya üstünlük verilməlidir. Cərrahi müalicənin nəticələri çox yaxşıdır [10]. Bizim xəstəmizdə sol tərəfli torakotomiya ilə cərrahi əməliyyat aparıldı. Perioperativ və postoperativ dövrdə heç bir ağırlaşma təyin olunmadı. Xəstənin 6 ay sonra aparılmış kontrol müayinələrində residiv aşkar olunmamışdır. Mediastinal teratoma, klassik məlumatlardan fərqli olaraq, bronxla əlaqəsi olmadan da hemoptiziyaya səbəb ola bilər. Bundan əlavə, kompressiya ilə əlaqəli ağciyərlərdə atelektaz da inkişaf edə bilər. Gec aşkarlanmasından və ölçüsündən asılı olmayaraq teratomaların cərrahi müalicəsi hər zaman uğurlu nəticələr verir.

**Açar sözlər:** Teratoma, Mediastinum

## ƏDƏBİYYAT

1. Soysal Ö., Saraç K., Kutlu R et al. A case of mediastinal teratoma presenting as a cystic lesion on chest wall. //Eastern Journal of Medicine, 1998, v.3, p.32-33.
2. Yadav C., Shah B., Mature Teratoma of posterior mediastinum. //Pak J Med, 2003, v.19, p.226-227.
3. Jung I., Park S., Park J et al. Teratoma with malignant transformation in the anterior mediastinum: A case report. // Korean J Radiol, 2000, v.1, p.162-164.
4. Balcı A., Eren Ş., Eren N. Erişkinlerde mediasteninin primer tümör ve kistleri: 61 olgunun değerlendirilmesi ve cerrahi sonuçları. // Klinik Tıp Bilimleri, 2003, v.23, p.33-37.
5. Lewis B., Hurt R., Payne W et al. Benign teratoma of the mediastinum. // J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, v.86, p.727-731.
6. Gunes S., Varon J., Walsh G. Mediastinal teratoma presenting as massive hemoptysis in adult. // J Emergency Medicine, 1997, v.15, p.313-316.
7. Shields T. Benign germ cell tumors of the mediastinum. In: Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC; eds. General Thoracic Surgery. // Philadelphia: William & Wilkins, 2000, p.2275-2282.
8. Ayan E., Balcı A., Özalp K ve ark. Mediastinal kitleler: 27 olgunun değerlendirilmesi. // Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Der, 2005, v.13, p.127-30.
9. Hiraiwa T., Hayashi T., Kaneda M et al. Rupture of a benign mediastinal teratoma into the right pleural cavity. //Ann Thorac Surg, 1991, v.51, p.110-112.
10. Hayden C., Swischuk L., Schwartz M., Davids M. Systemic-pulmonary shunting and hemoptysis in a benign intrathoracic teratoma. // Pediatr Radiol, 1984, v.14, p.52-54.

## СИТУАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ГУБЫ В ГУБА-ХАЧМАЗСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ РЕСПУБЛИКИ

*Р.З Мискинли*

*Национальный центр онкологии, г.Баку*

### ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF LIP CANCER IN THE GUBA-KHACHMAZ ECONOMIC REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

*R. Miskinli*

During the studied period, the extensive indicator was 0.2% in males and 0.3% in females in the population of the Guba-Khachmaz economic region of the Republic. Relatively low levels of the intensity indicator were  $0.3 \text{ ‰}$  and  $0.4 \text{ ‰}$  in both males and females, respectively. The mortality rate in males was  $1.1 \text{ ‰}$ , and in females –  $0.4 \text{ ‰}$ . It was found that the highest incidence of lip cancer in the region in males falls on the age group of 50-59 years (35.9%), in females on the age group over 70 years (60.6%).

**Key words:** lip cancer, incidence, prevalence, mortality

**Актуальность.** Проблема диагностики и лечения рака органов полости рта является одной из наиболее актуальных в современной онкологии. Рак губы – злокачественное новообразование, локализующееся на наружной поверхности нижней или верхней губы. Развивается из клеток многослойного плоского эпителия. В 85-90 % случаев новообразование локализуется на нижней губе. Раку верхней губы более подвержены женщины. [1,2].

Рак губы является довольно распространенным заболеванием, где имеет место географическая зависимость заболеваемости, так жители горных регионов и степных зон болеют значительно чаще жителей средневропейской полосы. Это связано с повышенной солнечной инсоляцией и воздействием других атмосферных факторов .

Данная патология в 2 раза чаще развивается у жителей сельской местности, причем риск заболевания значительно увеличивается с возрастом.

Возникновению предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований данной нозологической формы предшествует несоблюдение комплекса санитарно-гигиенических мероприятий, который включает устранение вредных бытовых привычек, правильное питание, выполнение гигиены полости рта. Кроме того, в группу риска входят люди, работающие на вредных производствах (воздействие вредных веществ, повышенных температур и др.) [3].

Благодаря наружной своей локализации, рак губы доступен для раннего распознавания и эффективного лечения. Однако, несмотря на успехи, достигнутые в решении проблемы рака губы за последние десятилетия, остаются нерешенными мно-

гие вопросы, в том числе и не уменьшающееся количество больных с впервые выявленными опухолями 2-3 стадии, а отдаленные результаты лечения в целом еще нельзя признать удовлетворительными. Зачастую, выявление злокачественных новообразований полости рта, языка, губы происходит в запущенных стадиях заболевания, несмотря на наружную локализацию. Следствием запущенности является высокая одногодичная летальность и смертность, низкая выживаемость пациентов. [4].

Важность данной проблемы говорит о необходимости изучения распространенности рака губы, возможных его причинах и патогенетических факторов, что может явиться достаточно приоритетным в работе онкологической службы в целом.

**Цель.** Целью настоящего исследования явилось изучение заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований губы в Губа-Хачмазском экономическом регионе республики.

**Материалы и методы.** Основой для проведения исследования послужили данные статистической формы отчетности №7 МЗ Азербайджанской Республики за 2021 год. Ситуационный анализ заболеваемости изучаемой патологии проводился методом расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии, а также рекомендациями, предложенными ВОЗ [5,6].

**Результаты.** В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак губы в изучаемом административно-территориальном регионе республики занимает незначительное место и входит во вторую десятку как у лиц мужского, так и женского пола. Так, величина экстенсивного показателя заболеваемости у лиц мужского пола составила

0,2%, а у лиц женского пола- 0,3 %. Расчет заболеваемости по величине интенсивного показателя из расчета на 100 тыс. населения выявил относительно невысокие уровни и составил  $0,3^{0/0000}$  и  $0,4^{0/0000}$  как у лиц мужского, так и женского пола соответственно. Аналогичная картина была отмечена и при расчете показателя пораженности, где величина изучаемого показателя составила для лиц мужского пола  $13,8^{0/0000}$ , для лиц женского пола  $3,6^{0/0000}$ .

Известно, что показатель смертности, с точки зрения эпидемиологической перспективы, часто служит ценным источником информации, позволяющим судить о тенденциях в изменении состояния здоровья популяции. Проведенный статистический анализ выявил относительно невысокие значения показателя смертности в изучаемый период. Так, величина коэффициента смертности у лиц мужского пола составила  $1,1^{0/0000}$ , а у лиц женского пола –  $0,4^{0/0000}$ .

Проведенные исследования позволили установить, что наиболее высокий уровень заболеваемости раком губы в изучаемом регионе республики у лиц мужского пола приходится на возрастную группу 50-59 лет (35,9 %), в случае лиц женского пола – на возрастную группу более 70 лет (60,6%), что требует определенной онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения при организации профилактических осмотров населения с целью выявления заболевания на ранних его стадиях

#### **Выводы:**

1. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак губы в Губа-Хачмазском экономическом регионе республики занимает незначительное место, где величина экстенсивного показателя заболеваемости у лиц мужского пола составила 0,2%, а у лиц женского пола- 0,3 %.

2. Выявлены относительно невысокие уровни

показателя интенсивности заболевания -  $0,3^{0/0000}$  и  $0,4^{0/0000}$  как у лиц мужского, так и женского пола соответственно.

3. Аналогичная картина была отмечена и при расчете показателя пораженности, где коэффициент пораженности составил для лиц мужского пола  $13,8^{0/0000}$ , для лиц женского пола  $3,6^{0/0000}$ .

4. Величина коэффициента смертности у лиц мужского пола составила  $1,1^{0/0000}$ , а у лиц женского пола –  $0,4^{0/0000}$ .

5. Установлено, что наиболее высокий уровень заболеваемости раком губы в изучаемом регионе республики у лиц мужского пола приходится на возрастную группу 50-59 лет (35,9 %), в случае лиц женского пола – на возрастную группу более 70 лет (60,6%).

**Ключевые слова:** рак губы, заболеваемость, распространенность, смертность.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Виноградов И.Ю. Клинико-морфологические факторы прогноза при раке нижней губы и их влияние на результаты лечения // Автореф. Диссер, Москва, 2003, 158с.
2. Михайлов А.Г. Рак губы. Онкологический центр, Санкт-Петербург, 2022.
3. Вихлянов И.В. Оптимизация комплексного лечения плоскоклеточного рака полости рта и ротового отдела глотки. / Дисс. на соискание учен. степ. канд. мед. наук, Барнаул, 2005, 288с.
4. Гайворонская Т.В., Уварова А.Г., Тесленко Л.Г., Уваров И.Б. Заболеваемость и смертность при злокачественных новообразованиях полости рта и глотки в Краснодарском крае. // Кубанский научный медицинский вестник., 2013, № 6, с.55-59.
5. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. Основы эпидемиологии. ВОЗ, Женева, 1994, с.17-47.
6. 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, 40с.

## AZƏRBAYCANDA YAŞAYAN XƏRÇƏNG XƏSTƏLƏRİNDƏ QARIŞIQ HERPETİK İNFEKSİYALARIN YAYILMA TEZLİYİ

*S.N. Cavadzadə*

*Milli Onkologiya Mərkəzi Bakı ş.*

### ABOUT SPREADING OF MIXED REPRODUCTIVE HERPESVIRAL INFECTIONS AT ONCOLOGICAL PATIENTS LIVED IN AZERBAIJAN

*S. Javadzadəh*

The author analysed the results of serologic examination of groups of oncological patients (OP) and healthy persons (HP) for detection IgM-antibodies to herpesviral infections, caused with viruses of herpes simple viruses, herpes zoster virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. The author demonstrated that mixed infections caused with several viruses at OP had been registered for 2 time frequent than at HP and analysed possible reasons ty is phenomina.

**Key words:** herpes simplex virus, herpes zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus

Herpesviridae ailəsinə mənsub olan çoxsaylı viruslar arasında herpes simplex virusu (HSV), herpes zoster virusu (HZV), sitomeqaliya virusu (CMV) və Epstein-Barr virusu (EBV) praktiki cəhətdən daha böyük əhəmiyyətə malikdir [1]. Bu virusların törətdiyi infeksiyalar onkoloqlar üçün də xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Onlar təkcə onkoloji xəstəliklərə səbəb ola bilən faktorlar kimi deyil, həm də onkoloji xəstəliyin vəziyyətini ağırlaşdırma bilən, ikincili (interkurrent) infeksiyaların potensial törədiciyi hesab olunurlar, bununla yanaşı onkoloji xəstələrin (OX) adekvat müalicə imkanlarını məhdudlaşdırır, həmçinin onkoloji xəstəliklərin klinik gedişinə mənfi təsir göstərirlər [2].

Ona görə də təəccüblü deyil ki, müasir müalicə protokollarına görə herpetik interkurrent infeksiyaların müalicəsi və profilaktikası onkoloji xəstə üçün həyata keçirilən bütün terapevtik tədbirlər kompleksinin tərkib hissəsi kimi qəbul edilməlidir. [3]

Azərbaycanda onkoloji xəstələr (OX) arasında yuxarıda qeyd olunan herpesvirusu infeksiyalarının yayılmasının tezliyini obyektiv qiymətləndirmək məqsədi ilə OX-in qan serumunda bu virusların antigenlərinə qarşı «summar» anticisimləri aşkarlamaq üçün mərkəzimizdə müayinələr aparılmışdır. [4,5,6,7].

Alınan nəticələrə əsasən, yuxarıda qeyd olunan 4 virus növünə qarşı summar anticisimlərin aşkarlanma tezliyi, nəzarət qrupundakı sağlam yetişkinlərin analoji göstəricilərindən statistik olaraq kəskin fərqlənməmişdir. Tərəfimizdən İgG şəklində aşkar olunan summar anticisimlər “anamnestik” anticisimlər olaraq qəbul edilmişdir. Yəni, orqanizm keçmişdə müvafiq herpes virusu ilə təmasda olmuşdur və hal-hazırda aşkar olunan anticisim bu virusun yalnız latent persistensiyasını göstərir[8].

Bu halı nəzərə alaraq, biz müayinə olunan şəxslərdə “summar” anticisimlərin deyil, İgM ilə əlaqəli

anticisimlərin aşkarlanma tezliyini bu infeksiyaların yayılma genişliyinin real göstəricisi olaraq qəbul etdik. Belə ki, bu anticisimlərin olması həmin şəxslərdə virusun aktiv reproduksiyasını göstərir. Məhz buna görə də tərkibində “total” anticisimlər olan bütün serumlar, İgM anticisimlərinin də mövcudluğu baxımından təkrar yoxlanılmışdır.

Bu tədqiqatın nəticələrinə əsasən, OX-də HSV, HZV, CMV və EBV-na qarşı İgM anticisimlərinin aşkarlanma tezliyi, statistik olaraq nəzarət qrupundakı sağlam şəxslərin eyni göstəricilərindən yüksək olmuşdur.

Əlavə olaraq məlum oldu ki, müayinə olunan şəxslərin bütün kontingentlərində HSV infeksiyası ən çox reproduktiv formada baş verir, belə ki, OX-də bu, infeksiyanın bütün gediş formalarının təxminən 30%-ni təşkil etdiyi halda nəzarət qrupunda olan sağlam şəxslərdə isə yalnız tək-tək hallarda rast gəlinir. Qalan üç infeksiya bu formada daha az rast gəlinir [2]. İgM anticisimlərinin yuxarıda qeyd olunan infeksiyaların reproduktiv formalarının inkişafını göstərdiyini nəzərə alaraq, biz təxmin etdik ki, OX nəzarət qrupundan olan sağlam şəxslərlə müqayisədə, herpes infeksiyalarının reproduktiv formalarının nəzərə çarpacaq şəkildə inkişafı ilə fərqlənir və latent virusların yenidən aktivləşməsinin daha yüksək riski ilə xarakterizə olunur.

Və nəhayət, bütün dörd herpetik virusa qarşı İgM-anticisimlərini müəyyən etmək üçün iştirakımızla aparılmış seroloji tədqiqatların nəticələrini təhlil edərək, OX və sağlam şəxslərdə bir deyil, iki və hətta üç herpetik virusun yaratdığı reproduktiv infeksiyaların aşkarlanması diqqətimizi cəlb etdi.

Bu hal bizi Azərbaycanda OX-lər arasında həm bir herpes virusunun, həm də eyni zamanda bir neçə virusun törətdiyi reproduktiv infeksiyaların yayılma tezliyini müəyyən etməyə sövq etdi. Biz hesab etdik ki, belə məlumatların mövcudluğu Azərbaycanda OX-də her-

petik infeksiyaların klinik əhəmiyyətini anlamaq üçün faydalı ola bilər [9]. Bu məqsədlə, şəkildə göstərilən hesablamaların aparılması üçün xüsusi cədvəl tərtib etdik. Buraya OX-də (sütun I) və nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlərdə (V sütun) reproduktiv herpetik infeksiyaların aşkarlanma tezliyi haqqında əldə etdiyimiz məlumatlar daxil edilmişdir. Bundan əlavə, monoinfeksiyalı OX-lərin sayı (II sütun) və monoinfeksiyalı sağlam şəxslərin sayı haqqında (VI sütun), həmçinin qarışıq infeksiyalı OX-lərin sayı (III sütun) və qarışıq infeksiyaları olan sağlam şəxslərin sayı haqqında məlumatlar qeyd olunmuşdur (VII sütun).

Nəhayət, biz OX-də, həmçinin nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlərdə infeksiyaların hər birinin ümumi sayını və monoinfeksiyaların qeydə alınmasını hesablayaraq faizlə göstərdik. Bu göstəricilər müvafiq olaraq IV və VIII sütunlarda ümumiləşdirilmişdir.

**Cədvəl.** Onkoloji xəstələrdə və nəzarət qrupundan olan sağlam şəxslərdə herpes viruslarının yaratdığı monoinfeksiyaların və qarışıq infeksiyaların yayılma genişliyi

Viruslar	Onkoloji xəstələr				Sağlam şəxslər (kontrol qrupu)			
	Cəmi	Mono-İF	Qarış-İF	%Mono-İF	Cəmi	Mono-İF	Qarış-İF	%Mono-İF
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
HSV	160	15	145	9,3%	31	6	25	19,35%
HZV	65	7	58	10,8%	19	3	16	15,7%
EBV	37	4	33	10,8%	9	2	7	22,20%
SMV	22	2	20	09,09%	6	1	5	16,0%
Cəmi	285	29	256	10,17%	67	15	52	23,7%

Qısaltmalar: Mono-İF-monoinfeksiyalar; Qarış-İF –Qarışıq infeksiyalar

Cədvəldə təqdim olunan göstəriciləri müqayisə edərək belə qənaətə gəlmək olar ki, OX-də monoinfeksiyaların rast gəlmə tezliyi orta hesabla bütün infeksiya hallarının 10+0,2%-ni təşkil etdiyi halda, qarışıq infeksiyaların rast gəlmə tezliyi 90%-ə çatmışdır.

Eyni zamanda, nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlərdə monoinfeksiyaların rast gəlmə tezliyi, orta hesabla, herpetik viruslara yoluxma hallarının 23,7+1,3%-ni təşkil etmişdir. Başqa sözlə, sağlam fərdlərdə qarışıq infeksiyaların yoluxma tezliyi, bütün infeksiya hallarının ən azı 75%-ni təşkil edirdi. Bu məlumatlar birbaşa OX-də monoinfeksiyaların sağlam fərdlərə nisbətən 2 dəfə az müşahidə edildiyini göstərir. Eyni zamanda, OX-də qarışıq herpetik infeksiyaların tezliyi nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlərə nisbətən 2 dəfə yüksək olmuşdur və üstəlik, bu göstəricilər arasındakı fərq  $p < 0,05$  intervalında statistik olaraq sabit saxlanmışdır.

Sonuncu fakt qeyd etdiyimiz mənzərənin təsadüfən əmələ gəlməsi ehtimalını təxmin etməyə imkan vermədi. Lakin, biz birmənalı şəkildə belə bir mənzərənin yaranmasının səbəbini izah edə bilmədik və ona görə də mövcud baxışlara əsaslanaraq bu səbəbləri anlamağa çalışdıq.

İlk növbədə alınan mənzərəni belə izah etmək olar ki, OX eyni zamanda bir neçə infeksiya növü ilə (və ya ardıcıl şəkildə) yoluxmağa daha həssasdırlar; ola bilsin ki, sağlam fərdlərdə infeksiyaya qarşı immunitet

orqanizmə bir neçə virusun daxil olmasının qarşısını almaqda daha effektivdir. Lakin hələ bu mülahizənin lehinə yetərli arqumentlər əldə olunmayıb.

Digər tərəfdən, güman etmək olar ki, həm OX, həm də nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlər insanlar arasında daha çox yayılan SHV-a qarşı yüksək yoluxma riskinə malikdirlər. Bununla yanaşı, orqanizmdə bu virusun mövcudluğu interferensiyasının formalaşmasını stimullaşdırmalı və ilk növbədə, endogen interferonların (İFN) istehsalının güclənməsi hesabına digər virusların orqanizmə daxil olmasına mane olmalı idi [10].

Buna əsaslanaraq, biz güman edirik ki, OX-də SHV infeksiyası ilə ilkin yoluxma onların immunosupressiyasının ağırlaşmasına səbəb ola bilər və bununla da digər viruslara yoluxmanı asanlaşdırır. Bu kontekstdə immunitet statusunun belə bir göstəricisini də qeyd etmək lazımdır ki, immunositlərin endogen İFN əmələ gətirməsi,

viruslar tərəfindən ikincili infeksiyaya yoluxmaya qarşı davamlı immunitet formalaşmasına səbəb olur.

Nəzarət qrupundan olan sağlam fərdlərdə immunodepressiyaya olmadığına və interferon istehsal etmək qabiliyyəti pozulmadığına görə, bu fərdlərin digər herpes virus infeksiyalarına ikincili yoluxmaya OX-dən daha davamlı ola biləcəyini güman etmək olar.

Yuxarıda deyilənlərdən bu qənaətə gəldik ki, məhz OX arasında qarışıq infeksiyaların daha geniş yayılmasının səbəbləri haqqında yekun nəticə çıxarmaq üçün bu məlumatlar yetərinə kifayət deyildir.

**Açar sözlər:** herpes simplex virusu, herpes zoster virusu, sitomeqaliya virusu, Epstein-Barr virusu

## ƏDƏBİYYAT

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. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. О пяти герпес-вирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. // Биомедицина, 2021, N.1, с.13-18.
3. Джавадзаде С.Н. О двух типах вторичных инфекций у онкологических больных. / Тезисы научно-практич. конференции молодых ученых и специалистов Нац. центра онкологии. Баку, 2022, с.35-36.
4. Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н. и др. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса

- среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.// Биомедицина, 2018, N.1, с.33-35.
5. Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н. и др. Серопозитивность в отношении вируса цитомегалии среди онкологически больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.// Современные достижения азерб. медицины, 2018, N.1, с.16-19.
  6. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Джавадзаде С.Н. и др. Серопозитивность в отношении вируса ветряной оспы/ опоясывающего герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.// Современ. достижения азерб. медицины, 2018, N.2, с.20-24.
  7. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Джавадзаде С.Н. и др. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане.// Биомедицина, 2018, N.2, с.6-9.
  8. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К. Основные аспекты изучения клинико-терапевтического значения инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами// Азерб. Ж. онкологии, 2020, N.2, с.20-21.
  9. Ахмедов Ю.А., Гиясбейли С.Р., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса у живущих в Азербайджане онкологических больных: распространение, особенности течения и возможное клиническое значение. // Ж.эксперимент. клинич. и профилактич. медицины, 2021, N.4, с.4-11.
  10. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицины. М: Кристалл, 2005, 288с.



## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФЕКЦИОННО-ИНОКУЛЯЦИОННОГО ТЕСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА IN VIVO

*М.К. Мамедов, А.А. Кадырова, Н.О. Гудратов, Г.М. Мамедов*  
Национальный центр онкологии,  
Международная экоэнергетическая академия, Азербайджанский институт  
усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку

### CONCERNING POSSIBILITY OF APPLICATION OF INFECTIVE INOCULATION TEST FOR EVALUATION FOR EVALUATION INNATE IMMUNITY CHANGING IN VIVO

*M. Mamedov, A. Kadyrova, N. Gudratov, G. Mamedov*

The authors described the infective inoculation test as a method for quantitation condition of innate immunity (antibacterial resistance) in animals in experimental researches and noted advantages of the methods for decision scientific task connected with determination of the natural anti-infectious resistance in animals.

**Key words:** infective inoculation test, innate immunity

Основополагающей функцией врожденного иммунитета (ВИМ) является предотвращение любой возможности нарушения структурного гомеостаза (СГ), под которым в широком смысле понимается строгое обеспечение гомогенности всех клеточных популяций организма. Вместе с тем, трактуя категорию СГ, не следует упускать из виду существование двух типов потенциальных “нарушителей” (эндогенных и экзогенных), реализуемых посредством живых клеток [1].

К эндогенным “нарушителям” СГ (возникающим в самом организме) относят те клетки самого организма, которые претерпев неопластическую трансформацию, обретают фенотип опухолевых клеток - сам факт появления таких клеток является нарушением СГ. И если ВИМ не обеспечил их уничтожение, то их пролиферация приведет к началу в организме опухолевого процесса. В силу этой способности ВИМ противостоять опухолевому росту обобщенно именуют “противоопухолевой резистентностью” (ПОР).

Экзогенными (проникающими в организм извне) “нарушителям” СГ считают одноклеточные организмы, фенотип которых значительно отличается от фенотипов собственных клеток организма. Ясно, что это бактерии, грибы и простейшие (с некоторыми оговорками, и вирусы). И если эти живые объекты остаются в организме, то их жизнедеятельность в нем ознаменует начало инфекционного процесса. Поэтому способность ВИМ противостоять инфекционному процессу обобщенно называют “противоинфекционной резистентностью” (ПИР) [2].

Изложенное позволяет прийти к выводу о том,

что функциональное состояние ВИМ может быть исчерпывающе охарактеризовано показателями его эффективности и обеспечивать как ПОР, так и ПИР.

До появления современной трактовки природы ВИМ в самом конце XX в, функции обеспечения ПОР и ПИР разделяли между антиген-независимыми и антиген-зависимыми иммунологическими реакциями, причем первый тип реакций относили к категории неспецифической резистентности, а второй тип - к специфическому иммунитету [3].

При этом, для сравнительной оценки состояния ПОР в начале 70-гг XX в был разработан, так называемый, трансплантационный тест (ТТ), позволявший объективно *in vivo* (на линейных и даже на нелинейных лабораторных животных) оценивать характер изменения ПОР [4]. Надо отметить, что различные модификации этого теста и поныне применяются при оценке способности тех или иных факторов или веществ и химических соединений, включая фармакологические агенты оказывать стимулирующее или угнетающее влияния на ПОР [5].

Иная ситуация сложилась в отношении подходов для оценки влияния на ПИР - специально разрабатывать метод для оценки характера изменений ПИР не пришлось, поскольку для этой цели мог быть успешно использован давно известный в бактериологии (и в вирусологии) принцип, используемый для оценки вирулентности патогенных агентов. Этот принцип основан на том, что лабораторным животным вводят убывающие (или возрастающие) количества бактериальных клеток или даже вирусных частиц. При этом, при воспроизведении инфекции используется возбудитель инфекции с уже известной

и количественно оцененной вирулентностью [6].

Метод, основанный именно на этом принципе и приспособленный для оценки характера влияний различных факторов на ПИР назвали “инфекционно-инокуляционным тестом” (ИИТ) [7]. Именно характеристике этого методического подхода мы посвятили данную статью.

До разъяснения сущности ИИТ, необходимо отметить, что корректное его применение требует предварительного решения 2 задач.

Во-первых, следует выбрать вид экспериментальных животных, на которых будет воспроизводиться экспериментальный инфекционный процесс, предназначенный для использования в ИИТ.

Считается, что наиболее удобным видом таких животных для постановки ИИТ несомненно являются лабораторные мыши. В отличие от ТТ, при постановке ИИТ можно с успехом использовать беспородных (аутбредных) мышей, например, из известной породы SHK. Лишь в случаях, когда нужны животные, высокочувствительные к конкретному инфекционному агенту, для постановки ИИТ могут использоваться и менее резистентные к инфекциям линейные (инбредные) мыши.

Во-вторых, нужно выбрать наиболее удобную для работы экспериментальную инфекцию, применение которой может методически облегчить постановку ИИТ и обработку полученных в нем результатов.

Для воспроизведения и мониторинга экспериментальной модели инфекционного процесса с перспективой постановки ИИТ наиболее удобны хорошо изученные бактериальные инфекции. С этой целью лучше использовать возбудители инфекций, не только устойчиво воспроизводимые на мышах, но хорошо растущие на плотных питательных средах. Последнее свойство облегчает приготовление суспензий этих бактериальных клеток (БК) с заданной концентрацией (такие суспензии готовятся с помощью лабораторных стандартов мутности) [8].

При выборе возбудителя экспериментальной инфекции предпочтение отдают тем из них, которые обладают умеренной и уже известной вирулентностью. Это позволяет не использовать неудобные в работе очень высокие и очень низкие концентрации бактериально-клеточных суспензий.

В качестве примера типичной методики постановки ИИТ ниже мы приводим краткое описание ИИТ, ранее использованного нами для оценки характера влияния на ПИР у мышей одного из фармакологических препаратов из группы цитокинов (тимозина-альфа1).

Предполагая a priori, что этот препарат окажет на ПИР стимулирующее действие, для контроля результатов параллельно с помощью ИИТ оцени-

ли характер влияния на ПИР введения циклофосфамида, детально изученного в качестве сильного иммунодепрессанта.

В исследовании использовали экспериментальную инфекцию, вызванную у взрослых белых мышей низковирулентным штаммом золотистого стафилококка, обладающего умеренной гемолитической, плазмокоагуляционной и слабой лецитиназной активностями. Величина смертельной дозы для взрослых мышей составляла около 100 тысяч бактериальных клеток (БК) на одну мышь. В предварительном исследовании было установлено, что внутрибрюшинное введение мышам 1 млн БК вызывало гибель большинства животных в течение 5 суток.

Данный штамм поддерживали путем пересевов на мясопептонный агар с добавлением глюкозы. Его трехсуточные колонии гомогенизировали и суспендировали в изотоническом растворе хлорида натрия, а концентрацию БК в полученной суспензии определяли сравнением ее со коммерческими стандартами мутности (Государственный НИИ стандартизации и контроля медбиопрепаратов им.Л.А.Тарасевича, г.Москва). Эту суспензию разводили до получения разведения, содержащего 50 млн БК в 1 мл. Из последнего для постановки ИИТ готовили еще 4 десятикратных разведения, содержащих по 5 млн, 500 тыс, 50 тыс и по 5 тыс БК в 1 мл (из-за использования таких разведений ИИТ иногда называют “градуированным ИИТ” [5].

Из мышей формировали 5 групп, по 10 животных в каждой и обозначали из латинскими цифрами. Каждой из I-IV групп мышей внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл каждого из указанных выше разведений суспензии. Всем мышам из контрольной V группы внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл стерильного физиологического раствора (контроль).

Следует иметь в виду, что все упомянутые выше 50 мышей формировали “супергруппу” интактных мышей, на которых с помощью ИИТ оценивали исходный уровень ПИР, характерный для данной популяции мышей в отношении данного возбудителя. За такой уровень принимали ту “дозу” стафилококка, которая, будучи введена интактным мышам (не подвергшимся воздействию изучаемого вещества), обеспечивала инфекции способность “преодолеть барьер ПИР” в данном наблюдении.

Поэтому для оценки характера влияния испытуемого вещества (тимозина-альфа1) была сформирована точно такая же “супергруппа” мышей, которым непосредственно до инокуляции стафилококка вводилось названное вещество.

Далее, инокулированных бактериями мышей из обеих “супергрупп” содержали в одинаковых условиях и наблюдали за ними в течение промежутка времени, вдвое превышающего указанную выше продолжительности жизни мышей, инфицированных

“дозой” в 1 млн БК и составляющую 10 суток.

По мере гибели мышей, их вскрывали для верификации факта гибели их инфекции. По завершении указанного периода времени полученные результаты подвергали математической обработке для вычисления показателя, отражающего состояние ПИР. Последний определяли вычисляемое на основании результатов ИТТ число БК, введение которого мышам обеспечивало развитие инфекции и летальный исход у половины инфицированных мышей. Это количество БК называли 50%-ной инокуляционной дозой ( $InD50\%$ ).

После завершения ИИТ, по его результатам мы рассчитали величину десятичного логарифма  $InD50\%$  ( $lgInD50\%$ ). С этой целью мы использовали метод Рида-Менча, хотя с этой же целью можно было использовать и другие методы, которые широко применяются для вычисления 50%-летальной дозы ( $LD50\%$ ) для различных химических (в токсикологии и фармакологии) и биологических (в вирусологии и микробиологии) патогенов. Мы отдали предпочтение методу Рида-Менча, так как он позволяет проводить несложные расчеты [8].

Итак, проведя надлежащие расчеты, мы убедились в том, что у мышей, которым до постановки ИИТ был введен тимозин-альфа1, было отмечено увеличение  $InD50\%$ , мы пришли к обоснованному выводу о том, что введение этого вещества стимулирует ПИР.

В заключение необходимо отметить, что описанная методика ИТТ достаточно проста и в свое время позволила нам решать все стоявшие перед нами задачи по оценке характера влияния на ПИР различных факторов (малых и средних доз радиации) и веществ (интерферонов и интерферогенов) [9, 10]. При этом, следует иметь ввиду, что предоставляемая этим методом доступная возможность объективно оценивать состояние ПИР и своевременно выявлять признаки ее депрессии открывает новые перспективы не только совершенствования диагностики многих инфекционных и онкологических заболеваний, но и повышения эффективности их

профилактики. Во всяком случае, уже сегодня, используя ИИТ и другие методы, удастся, оценивая состояние ПИР, определять степень риска развития у онкологических больных вторичных инфекций, которые могут стать причиной тяжелых осложнений и негативно повлиять на исход лечения этих больных.

**Ключевые слова:** тест на инфекционную прививку, врожденный иммунитет.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. Врожденный иммунитет: современная концепция. //Биомедицина, 2010, N.2, с.3-9.
2. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Патогенетическое значение и особенности обеспечения гомеостаза и реактивности в защите организма от инфекционных и онкологических заболеваний. // Современные достижения азерб. медицины, 2022, N.1, с.5-16.
3. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Современные представления о противоопухолевой защите организма. // Азерб. Ж. онкологии, 2001, N.2, с.9-15.
4. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Трансплантационный тест, как метод количественной оценки естественной противоопухолевой резистентности. // Азербайджанск. Ж. онкологии, 2004, N.1, с.68-73.
5. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм, 1995.
6. Медицинская микробиология. Учебное пособие. Под ред. А.М. Королева и В.Б.Сбойчакова. СПб: “Элби-СПб, 2002, 267 с.
7. Кадырова А.А. Современные методы оценки состояния естественной резистентности в медицинских наблюдениях. // Здоровье (Баку), 2003, N.10, с.46-49.
8. Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Возможность использования несингенной системы для определения естественной противоопухолевой резистентности *in vivo*. // Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.2, с.73-76.
9. Гудратов Н.О., Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахмедова И.Н., Гулиева А.А., Мамедов Г.М. О возможности применения трансплантационного теста для оценки изменений врожденного иммунитета *in vivo*. // Соврем. достижения азерб. медицины, 2022, N.3, с...
10. Мамедов Г.М., Гамидова Н.А. Изменение показателей иммунологически обусловленной резистентности при длительном иммунодепрессивном воздействии низкой интенсивности. // Медицинские новости Грузии, 2009, N.1, с.98-101.

## KORONOVIRUS İNFEKSİYASI SONRASI QALXANVARI VƏZİN ULTRASƏS MÜAYİNƏSİ

L.Z. Ağabəyli

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

### ULTRASOUND EXAMINATION OF THYROID GLAND AFTER CORONA VIRUS INFECTION

L. Aghabayli

The study involved 120 patients; mean age being  $30,9 \pm 15,33$  years. All patients underwent an ultrasound investigation. Patients were consisting of three groups: I group included patients whose diagnosis of COVID-19 was confirmed by PCR test ( $n=60$ ), group II included patients whose diagnosis of COVID-19 was not confirmed by PCR, but with positive symptoms of the disease and in contact with patients confirmed by the PCR method (suspicious group) ( $n=22$ ), persons not infected with the infection of COVID-19 entered the III group ( $n=38$ ). During the ultrasound examination, the following parameters were evaluated: signs of local thyroiditis and presence of cysts. Differences between groups I and III were observed according to both signs. On the basis of this, it is possible to conclude that there is local thyroiditis and cysts in patients with COVID-19. I would like to note that our research continues and we intend to present the results of other parameters found in the near future. It is also assumed that research will continue, the number of patients will increase, and the results obtained will be more reliable from a statistical point of view.

**Key words:** COVID-19, thyroid, ultrasonography, sars-cov-2

SARS-CoV-2 koronavirusun səbəb olduğu COVID 19 xəstəliyi pnevmoniya və ya sistemik iltihablar hesabına poliorqan disfunksiyasına gətirib çıxarda bilər (1,2,3). Qalxanvari vəzin (QV) COVID 19 keçirmiş xəstələrdə zədələnməsi bir neçə faktorla izah edilə bilər. İlk olaraq qeyd etmək istərdimki, SARS-CoV-2 virusunun makroorqanizmin müxtəlif hüceyrələrinə daxil olması S-zülalının angiotenzinçevirici ferment-2(AÇF2) ilə birləşməsi hesabına baş verir. AÇF2 renin-angiotenzin-aldesteron sisteminin(RAAS) vacib tənzimləyicilərindən olub, amin turşuların transportunda iştirak edir və bir çox toxumalarda, həmçinin qalxanvari vəzi hüceyrələrində izlənilir(4,5,6,7). Lakin COVID-19 infeksiyasından dünyasını dəyişən xəstələrdə QV-in yarılməsi vəzədə viral hissəciklərin mövcudluğunu göstərmir, və bu ilkin nəzəriyyəni təkzib etməyə biza imkan verir(8). Autopsiya nəticələrinə əsasən follikulyar hüceyrələrin apoptozu və follikulyar epitelin deskvamasiyası müşahidə olunmuşdur(5, 6, 9, 10). Vəzədə baş verən destruktiv dəyişikliklər COVID-19-un immun sistemə, hipotalomo-hipofizar-tiroid zəncirinə və QV birbaşa təsiri sualını doğurur(3).

Apardığımız ədəbiyyat araşdırmaları COVID-19 xəstəliyinin aktiv fazasında və ya ondan sonrakı bir neçə həftə ərzində onkoloji və qeyri-onkoloji xəstələrdə QV patologiyalarının aşkarlanması, hormonal statusun müəyyən edilməsi və müvafiq müalicə fonunda əldə olunan nəticələrə əsaslanmışdır(11, 12, 13, 14, 15, 16). Həmçinin, QV şişləri olan xəstələrdə koronavirus xəstəliyi araşdırmaları kliniki nümunələr şəklində

təqdim olunmuşdur. Lakin xəstəlikdən 1 və ya 2 il sonrakı müddət ərzində, postkovid xəstələrdə, xüsusən QV patologiyası asimptomatik olanlar arasında olan tədqiqatlara ədəbiyyatda rast gəlinməmişdir. Sadaladığımız səbəblər klinikamıza müraciət edən xəstələr arasında koronavirus infeksiyası sonrası qalxanvari vəzədə baş verən dəyişikliklərin ultrasəs müayinə metodları ilə öyrənməmizə gətirib çıxarmışdır.

**İşin məqsədi:** COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazlı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmuş xəstələrdə qalxanvari vəzədə baş verən dəyişikliklərin ultrasonoqrafik müayinə metodu vasitəsi ilə öyrənilməsindən ibarətdir.

**Material və metodlar.** Tədqiqat Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikasında və Atlas Medical Centerdə yerinə yetirilmişdir. Ultrasəs müayinəsi LOGIC P5 və TOCHİBO Applio-400 cihazlarında 8-12MHs tezliyə malik xətti transduserlər vasitəsi ilə aparılmışdır. Xəstələrə B mod ultrasəs, rəngli Doppler ultrasonoqrafiya metodları icra edilmişdir. Tədqiqat çərçivəsində 120 xəstə müayinə edilmişdir. Xəstələrin yaşı 6-80 arası dəyişərək, orta yaş  $30,9 \pm 15,33$  il olmuşdur. Ultrasəs müayinəsi zamanı aşağıdakı parametrlər dəyərləndirilmişdir: vəzin həcmi, lokalizasiyası, qan təhçizəti, tireoidit əlamətləri, kistlərin mövcudluğu, düyünlər və ətraf limfa düyünlərinin mövcudluğu və ultrasonoqrafik səciyyələndirilməsi. Tireoiditlər yerli və lokal olaraq dəyərləndirilmişdir. Aşkarlanan kistlər sayı, ölçüləri, lokalizasiyası, daxili möhtəviyyəti və qan damarları ilə təhçizəti xüsusiyyətlərinə görə təhlil edil-

mişdir.

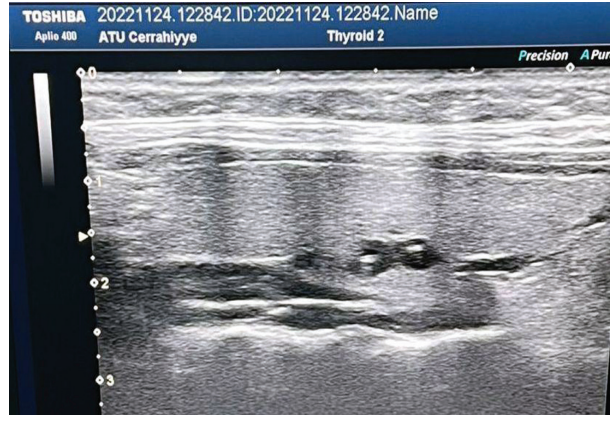
Skrininq müayinə metodu kimi başladığımız tədqiqatda xəstələr 3 qrupa bölünərək təhlil edilmişdir. I qrupa COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmuş xəstələr (n=60), II qrupa COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmamış, lakin xəstəliyin əlamətləri müsbət olan və COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmuş xəstələr ilə kontaktda olan pasientlər (şübhəli qrup) (n=22), III qrupa COVID-19 infeksiyasına yoluxmayan şəxslər (n=38) daxil edilmişdir.

Əldə olunan nəticələr parametrik təhlil üsullarından istifadə etməklə varyasyon statistika metodları ilə işlənilib təqdim olunmuşdur.

#### Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi.

Xəstələr ultrasonoqrafik iki əlamət üzrə təhlil edilmişdir: kistlər və lokal tireoidit əlamətləri. Aşkar olunan kistlər aneoxen, dəqiq sərhədlərə malik, avaskulyar, arxa qütbündə millimetrik hiperexogen əlavəyə malik şəkildə izlənmişdir (şəkil 1). Kistlərin sayı birdən 20-ə qədər dəyişmişdir (şəkil 2). Bir xəstədə bütün vəz toxumasını əhatə edən kistlər müşahidə olunmuşdur. Lokal tireoidit sahələri normal qalxanvari vəz toxuması fonunda ölçülə bilməyəcək qədər kiçik kistik sahələr, az hallarda hiperexogen sahələr şəklində izlənmişdir.

Qalxanvari vəz toxumasında kistlərin mövcudluğu və lokal tireoidit sahələrinin izlənməsinin qruplar arasında paylanması haqqında məlumat cədvəl-1 də öz əksini tapmışdır. Cədvəldən görüldüyü kimi toxuma daxilində kistlərin mövcudluğu I qrupa daxili olan, yəni COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmuş 60 xəstənin 38,3% də, II qrupa daxil olan, yəni COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi ilə təsdiq olunmamış, lakin xəstəliyin əlamətləri müsbət olan və COVID-19 diaqnozu PCR (polimerazalı zəncirvari reaksiya) testi



Şəkil 1. Qalxanvari vəzin ultrasəs müayinəsində tərkibində millimetrik hiperexogen əlavəsi olan 2 ədəd kist izlənir



Şəkil 2. Qalxanvari vəzin ultrasəs müayinəsində bütün vəz strukturuna yayılmış, tərkibində millimetrik hiperexogen əlavəsi olan 2 ədəd kist izlənir

( $p < 0,05$ ). Lakin lokal tireoidit mövcudluğu II və III qrupda bir-birinə yaxın faizdə izlənərək, bu əlamətə görə sözü gedən qruplar arasında fərq olmamışdır ( $p > 0,05$ ).

Cədvəl 1. Kist və lokal tireoidit əlamətlərinin qruplar daxilində paylanması

	I qrup (n=60)	II qrup (n=21)	III qrup (n=38)
kist	23(38,3%)	6(28,6%)	5(13,2%)
tireoidit	11(18,23%)	2(9,5%)	3(7,9%)

ilə təsdiq olunmuş xəstələr ilə kontaktda olan 21 pasientin 28,6%-də izlənmişdir. Qruplar arasında bu fərq statistik etibarlı olmamışdır ( $p > 0,05$ ). Lakin I və III qrup arasında kistlərin mövcudluğuna aparılan müqayisə, hansı ki III qrupda bu xəstələr 13,2% təşkil etmişdir statistik cəhətdən yüksək etibarlılıq göstərmişdir ( $p < 0,001$ ). Həmçinin, II qrupda III qrupa nisbətən kistlər daha çox izlənmişdir ( $p < 0,05$ ).

Lokal tireoidit əlamətləri I qrupda olan xəstələrdə III qrupa nisbətən daha çox izlənmiş və bu fərq statistik baxımdan təsdiq olunmuşdur (I qrup 18,23%, III qrup 7,9%,  $p < 0,05$ ). Həmçinin bu fərq I və II qrupların müayisəsində də özünü göstərmişdir (II qrup 9,5%,

Beləliklə, I və III qrup arasında hər iki əlamətə görə fərq izlənmişdir. Buna əsasən COVID-19 keçirmiş xəstələrdə lokal tireoidit və kistlərin mövcudluğu haqqında fikir yüyütmək olar. Qeyd etmək istərdim ki, tədqiqatımız davam edir və aşkar olunan digər parametrlər üzrə alınan nəticələri yaxın zamanda təqdim etməyi düşünürük. Həmçinin, tədqiqatın davam etməsi, xəstə sayının artması və alınan nəticələrin statistik baxımdan daha yüksək dərəcədə etibarlı olması nəzərdə tutulur.

**Açar sözlər:** COVID-19, qalxanabənzər vəzi, ultrasəs müayinəsi, sars-cov-2

## ƏDƏBİYYAT

1. Çabuk S., Cevher A., Küçükardalı Y. Thyroid Function During and After COVID-19 Infection: A Review. // Touch REVIEWS in Endocrinology, 2022, v.18, p.58–62.
2. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сеньюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамогипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма.// Клиническая и экспериментальная тиреология, 2020, v.16, p.21-27.
3. Безруков О.Ф., Зима Д.В., Черноротов В.А., Костенич В.С. Узи как метод скринингового обследования больных в постковидном периоде. // Таврический медико-биологический вестник., 2021, N.2, с.168-170.
4. Li M., Li L., Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. // Infect. Dis. Poverty, 2020, v.9, p.45.
5. Эль-Тарави Я., Суркова А.Ю. Заболевания щитовидной железы и covid-19. // Доктор.Ру., 2021, N2, с.6-10.
6. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. //The J. I. medical research., 2021, v.50, p.14-23.
7. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. // Reviews in endocrine and metabolic disorders, 2021, v.22, p.803-815.
8. Karen F., Jacqueline A., Catalina N. Manifestations of thyroid disease post COVID-19 illness: Report of Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, and subacute thyroiditis, Journal of Clinical and Translational Endocrinology. // Case Reports, 2021, v.22 p.16-21
9. Wei L., Sun S., Xu C et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. // Hum. Pathol, 2007, v.38, p. 95–102.
10. Ding Y., He L., Zhang Q et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. // J. Pathol, 2004, v.203, p.622–630.
11. Brancatella A., Ricci D., Cappellani D. et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. // J Clin Endocrinol Metab, 2020, v.105, p.-
12. Brancatella A., Ricci D., Viola N. et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. //J Clin Endocrinol Metab, 2020, v.1, p.105.
13. Bellastella G., Maiorino M., Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? // J Endocrinol Invest 2020, v.43, p.1169–1170.
14. Yao X., Li T., He Z. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2020, v.49, p.411-417.
15. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. // Thyroid, 2021, v.31, p.8-11.
16. Lania A., Sandri M.T., Cellini M. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. // Eur. J. Endocrinol, 2020, v.183, p.381-387.

# МИКОТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА УСУГУБЛЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ДИСФУНКЦИЙ ПЕЧЕНИ

*М.К.Мамедов, Л.П.Халафова*  
Национальный центр онкологии, г. Баку

## MYCOTIC INFECTIONS AMONG ONCOLOGICAL PATIENTS AS A POSSIBLE CAUSE AGGRAVATE SUBCLINIC LIVER DYSFUNCTION

*M.Mamedov, L.Khalafova*

The authors of the paper considered possible significance of secondary mycotic infections among oncological patients and discussed its role as a factor is able to aggravate subclinic liver dysfunction existing these patients.

**Key words:** mycotic infection; liver dysfunction

В настоящее время микотические инфекции, т.е. инфекции, вызванные грибами имеют глобальное распространение и считаются одной из важных причин заболеваний людей во всем мире: все заболевания, вызванные грибами, объединяют под общей рубрикой “микозы” [1].

Сегодня в список потенциальных возбудителей микозов включено около 400 видов грибов, часть которых ранее считалась не патогенной для человека. При этом, заболеванию микозами наиболее подвержены иммунокомпрометированные лица, с пониженной реактивностью, причем доля таких лиц с каждым годом возрастает [2]. Одной из категорий таких лиц являются онкологические больные (ОБ), среди которых эти инфекции встречаются с высокой частотой [3, 4].

В широком распространении микотических инфекций среди ОБ, находившихся в онкологическом стационаре, мы смогли вновь убедиться при анализе результатов недавно проведенного в Национальном центре онкологии микробиологического исследования находивших в нем пациентов: порядка четверти обнаруженных у них инфекционных микроорганизмов были представлены именно грибами [5, 6].

Приняв во внимание данные литературы и результаты наших наблюдений, мы вновь согласились, что грибы формируют значительную часть вторичных (интеркуррентных) инфекций, отмечаемых среди ОБ. Признание этого факта поставило перед нами вопрос о клиническом значении этих инфекций в онкологической клинике и, в частности, о характере возможного влияния этих инфекций на течение онкологических заболеваний и результаты их лечения [7, 8].

Намереваясь оценить возможное клиническое значение этих инфекций у ОБ, мы обратились к дан-

ным, демонстрирующем особенности патогенеза микотических инфекций и обнаружили указание о том, что грибы, как таковые, могут вызывать заболевания, патогенез которых разветвляется по двум различным сценариям [3, 9].

Первый из них реализуется при их проникновению в организм и последующем размножении и распространении, которые ведут к развитию патологических процессов. В зависимости от степени распространенности патогенного воздействия, микозы делятся на две группы: 1) поверхностные или покровные (микозы кожи, слизистых оболочек, волос и ногтевых пластинок) и 2) глубокие или висцеральные (микозы внутренних органов и глубоких тканей).

Второй сценарий связан с тем, что активная репродукция грибов сопровождается появлением в организме целого ряда специфичных для них веществ, часть из которых может оказывать на организм негативное воздействие.

Некоторые из этих веществ, в основном имеющих белковую природу, могут оказывать аллергизирующее и иммунодепрессивное действия (это может проявиться и при реализации первого из патогенетических сценариев) и, даже умеренное цитопатогенное действие.

Однако, другие вещества, также являющиеся метаболитами грибов, обладают высокой токсичностью для организма и объединяются под названием “микотоксинов” [10]. Последние (и, главное, афлотоксины) представляют собой низкомолекулярные вторичные метаболиты, продуцируемые микроскопическими плесневыми грибами и скапливающиеся в местах их сапрофитического обитания. При попадании в организм человека они могут вызвать болезнь или гибель людей [11].

Микотоксины могут проявлять разные типы

токсичности, но чаще всего они обладают высокой гепатотропностью. Вызванная ими острая гепатотоксичность ведет к некрозу гепатоцитов и развитием острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Хроническая гепатотоксичность, зачастую имитирует картину паренхиматозного гепатита, а позже протекает в форме цирроза печени. Более того, международное агентство по изучению рака официально признало, что большинство микотоксинов обладают исключительно высокой канцерогенной активностью и инициирует развитие рака печени [3, 10, 11].

Возвращаясь к вопросу о возможном клинической значении вторичных микотических инфекций у ОБ, отметим, что среди возбудителей широко распространенных среди ОБ вторичных микотических инфекций есть виды грибов, которые способны продуцировать высокотоксичные вещества типа микотоксинов. Однако, сегодня считается, что большинство возбудителей микозов не продуцируют в обнаруживаемых количествах каких-либо специфических (в том числе, гепатотропных) токсинов и патогенное действие появляющихся в организме продуктов жизнедеятельности грибов ограничивается лишь индукцией воспалительных и реактивных процессов, инициируемых инвазией их клеток в организм человека [10].

Тем не менее, есть основания полагать, что если микроорганизмы в период их жизни вне организма способны образовывать токсические субстанции, то и переходя к симбиозу (и тем более, к паразитированию), они не могут полностью утратить эту способность. Более того, не до конца ясна патогенетическая роль даже упоминавшиеся выше умеренно токсичные продукты жизнедеятельности грибов, которые, вероятно, могут оказать на организм человека субпороговое токсическое действие.

Разумеется, что если небольшие количества таких веществ появятся в организме практически взрослого здорового человека, то не исключено, что их патогенное действие окажется минимальным. Это обусловлено тем, что обеспечивающая гомеостаз при эндотоксикозах и отравлениях, биохимическая система детоксикации ксеобиотиков, неразрывно связанная со здоровой (т.е. функционально полноценной) печенью сможет обеспечить немедленную и эффективную нейтрализацию этих веществ [12].

Но если допустить, что аналогичная ситуация может сложиться в организме ОБ, то можно ожидать, иного исхода событий, поскольку у большинства этих больных, как взрослых, так и детей, имеется обусловленная комплексом разных причин субклиническая дисфункция печени (СДП) [13, 14].

Ясно, что участие в нейтрализации токси-

ном функционально измененной печени у ОБ закономерно приведет к возрастанию метаболической нагрузки на гепатоциты и, соответственно, к усугублению СДП и к ее клинической манифестации в форме торпидно текущего гепатита [11]. Далее, на этой основе может развиваться и компенсированная недостаточность печени и ее более серьезных метаболических последствий.

Рассмотрев подобную ситуацию, нетрудно предусмотреть и последствия усугубления дисфункции печени у ОБ [15].

Во-вторых, в подобной ситуации могут возникнуть ограничения для проведения этим ОБ противоопухолевого лечения, поскольку из-за дисфункции печени может повыситься частота и тяжесть побочных токсических проявлений химиотерапии и лучевых реакций после радиотерапии.

Во-первых, выраженная дисфункция печени могут негативно отразиться состоянии иммунологической реактивности и привести к угнетению противоопухолевой резистентности и, в итоге, к ослаблению противоопухолевой защиты организма.

Наконец, в-третьих, выполняя функции “метаболического мозга” организма, печень имеет тесные связи практически со всеми функциональными системами организма. Поэтому ее дисфункция неизбежно повлияет и на деятельность этих систем и негативно скажется как на состоянии организма в целом, так и на его способности противостоять опухолевому росту. Все эти процессы могут неблагоприятно отразиться как на течении онкологических заболеваний, так и на результатах их лечения.

Итак, исходя из представленных выше данных и, главное, с учетом приведенных рассуждений следует а priori допустить, что вторичные микотические инфекции у ОБ с высокой вероятностью могут, так или иначе, привести к усугублению имеющейся у этих больных СДП. Однако, реальное клиническое значение такой возможности до сих пор не оценено.

Очевидно, что для ее объективной оценки необходимо осуществить специально запланированное и корректно проведенное клиникалабораторное наблюдение, проведенное на достаточно представительном количестве пациентов с различными онкологическими заболеваниями, у которых выявлены вторичные инфекции, вызванные разными грибами.

**Ключевые слова:** микотические инфекции, дисфункция печени

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: Бином, 2008, 400 с.
2. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: ООО Ви Джи Групп, 2008, 336с.
3. Рамазанова Б.А., Батырбаева Д.Ж., Бекназарова А.Н. Различные виды грибковых инфекций у онкологических больных. // Вестник Казахского Национ. медицинского



- университета, 2015, N.3, с.47-55.
4. Багирова Н.С. Грибковые инфекции. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. М.: Практическая медицины, 2009, с.87-104.
  5. Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Мамедов В.Т. и др. О бактериологических и микологических находках у больных, находившихся в отделениях терапевтического профиля Национального центра онкологии. //Современ. достижения азербайджанской медицины., 2022, N.3, с.52-57.
  6. Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Мамедов В.Т. и др. О бактериологических и микологических находках у больных, находившихся в отделениях терапевтического профиля Национального центра онкологии. // Здоровье (Ваку), 2022, N.2, с.42-47.
  7. Мамедов М.К. О проблеме инфекций в клинической онкологии. // Азерб. Ж. онкологии., 2005, N.1, с.110-119.
  8. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Факторы, предопределяющие характер клинического течения онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии., 2010, N.2, с.3-11.
  9. Маянский А.Н. Медицинская микология. // Патогенетическая микробиология. Н.Новгород: Изд-во НГМА., 2006, с.496-514.
  10. Папуниди К.Х. Тремасов М.Я., Фисинин В.И. Микотоксины. / Казань: ФБГ-ВНИ-ВИБ., 2017, 158 с.
  11. Marta H., John T., Pitt I. Mycotoxins. / Food Microbiology, 4th Ed. Washington: ASM Press, 2013, p.597-610.
  12. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Печень при эндотоксикозах. / М.: Изд.РАМН., 2001.
  13. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклинические дисфункции печени у онкологических больных: распространение, этиопатогенез и клиническое значение. // Хирургия (Баку), 2005, N.1, с.24-28.
  14. Мамедова Л.П. Субклинические гепатопатии у онкологических больных детского возраста: этиология и клиническое значение. // Биомедицина., 2005, N.4, с.23-26.
  15. Гамидова Н.А., Мамедов М.К. Роль печени в обеспечении структурного гомеостаза. // Современные достижения азербайджанской медицины., 2007, N.3, с.56-60.

## DAĞINIQ SKLEROZUN GEDİŞİNİN KLİNİK - MORFOMETRİK PROQNOSTİK MEYARLARI

A.H. Mirzəyev

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

### CLINICAL MORPHOMETRIC- PROGNOSTIC CRITERIA OF THE PROGRESSION OF MULTIPLE SCLEROSIS

A.Mirzəyev

A prognostic algorithm consisting of 14 clinical-morphometric indicators was compiled based on the correlation between clinical-MRT-morphometric indicators during multiple sclerosis. Among the morphometric indicators, atrophy of the corpus callosum has a high prognostic factor. It is appropriate to use the clinical-MRI-morphometric algorithm to predict the course of the disease.

**Keywords:** multiple sclerosis, clinical morphometric criteria, prognostic algorithm

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının məlumatına görə dağınıq skleroz (DS) cavan əmək qabiliyyətli insanlarda travma ilə əlaqədar olmadan ən çox əlilliyə səbəb olan xəstəlikdir. Ona görə də DS-nin erkən diaqnostikası və gedişinin proqnozlaşdırılması müasir nevrologiyanın ən aktual tibbi və sosial problemlərindəndir. Xəstəliyin yayılması hər 100 min əhali arasında 50-200 adam çərçivəsində tərəddüd edir. DS-li xəstələrin yarısından çoxu 10 ilə qədər öz əmək fəaliyyətini itirirlər [1,2]. Ona görə də nevroloji çatışmazlıqların, xüsusilə geridönməz halların formalaşma mexanizmlərinin öyrənilməsi son illər aparılan elmi tədqiqatların əsas predmeti olaraq qalır.

Xəstəliyin gedişinin çox rəngarəng (variabelli) olması, klinik və MRT mənzərənin müxtəlif xüsusiyyətləri fərqli proqnostik əhəmiyyət kəsb edə bilər. Ona görə də DS-nin gedişinin xəstəliyin erkən mərhələsində klinik semiologiya və patoloji prosesin aktivlik dərəcəsinə əsasən proqnozlaşdırılması xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Hazırda məhz baş beyin atrofiası ocaqlı nevroloji simptomların proqressivləşməsinə şərtləndirən əsas amil hesab edilir [3,4]. DS zamanı baş beyində gedən atrofik dəyişikliklər təkcə mielinin ocaqlı və diffuz itirilməsi ilə deyil, aksonların itirilməsi ilə gedən neyrodegenerativ proseslə əlaqədar olub beyin qabığı və qabıqaltı strukturların həcmnin azalması ilə müşahidə olunur. Beynin boz və ağ maddəsinin atrofiası MRT vasitəsilə xəstəliyin erkən mərhələsində aşkar edilən və xəstəliyin ağırlığının daha spesifik markeri hesab edilir [5,6]. Atrofik dəyişikliklərin MRT morfometrik göstəricilərinin dinamikada öyrənilməsi prosesin gedişinin qiymətləndirilməsi və proqnozlaşdırılması üçün xüsusi əhəmiyyət daşıyır. MRT-morfometrik göstəricilərlə klinik əlaqələrin tutuşdurulması DS-li xəstələrin yaşadıqları həyat boyu müşahidə olunması və patoloji prosesin gedişinin proqnozlaşdırılması üçün önəmlidir.

DS-li xəstələrin uzun müddət müşahidəsi

nəticəsində xəstəliyin debütündən (başlanğıcından) 10 il sonra EDSS şkalasının səviyyəsinin 3 baldan az olması xəstəliyin gedişinin qiymətləndirilməsinə olan yanaşmanı dəyişdirmişdir [7]. Uzun müddət əlilliyin səviyyəsinin 3 baldan az olması (EDSS şkalasına görə) xoş xassəli “yumşaq” DS (benign MS) –nin bir qrup pasiyentdə də rast gəlməsi xəstəliyin proqressivləşməsinə təsir edən bütün faktorların öyrənilməsi zərurətini yaratmışdır. Belə xəstələrin uzun müddətli müşahidəsi nəticəsində ancaq koqnitiv pozulmalar, yorğunluq və depressiv vəziyyətlər müəyyən edilmişdir [8,9].

MRT-nin DS-nin diaqnostikası və gedişinin aktivlik dərəcəsinin qiymətləndirilməsində əvəzsiz roluna baxmayaraq “klinik-radioloji paradoks” fenomeninin nəzərə alınması önəmlidir [10].

Beləliklə, DS zamanı xəstəliyin gedişinin, xüsusilə neyrodegenerativ proqressivləşmənin erkən mərhələsində proqnozlaşdırılması klinik baxımdan çox vacib olub pasiyentlərin aparılma taktikasını və optimal müalicə sxeminin tərtib olunmasını müəyyən edir.

Hazırkı tədqiqatın məqsədi DS-li xəstələrdə patoloji prosesin müddətindən və klinik formalarından asılı olaraq onun gedişinin proqnostik alqoritmini hazırlamaqdan ibarətdir.

**Tədqiqatın material və metodları.** Müayinəyə dürrüst DS diaqnozu qoyulmuş 24 pasiyent (15 qadın, 9 kişi) cəlb olunmuşdur. Hazırkı tədqiqatda DS-nin təbii gedişi homogen qrupda təhlil olunmuşdur; pasiyentlər çoxsaylı xəstələr içərisindən retrospektiv analiz nəticəsində seçilmişdir (3 ildən çox müşahidə olunmuş xəstələr). Xəstələrdə nevroloji status funksional sistemlərin (Kurtze) və əlilliyin (EDSS) qiymətləndirilməsi şkalalarına əsasən aparılmışdır.

Müayinə olunan xəstələrdə patoloji prosesin gedişini proqnozlaşdırmaq üçün A.Valdin ardıcıl sistemətiq biometriya üsulundan istifadə olunmuşdur. Bu üsulun əsasında iki müqayisə olunan vəziyyətdə ayrı-ayrı klinik

simptomların rastgəlmə tezliyinin müəyyən edilməsi, onların informativliyinə görə proqnostik əmsalların təyin edilməsi durur. Proqnostik əmsal  $P\Theta = \lg(P1/P2)$  formuluna görə təyin edilmişdir.

**Tədqiqatın nəticələri.** Klinik-morfometrik göstəricilər arasında mövcud olan korrelyasiya əlaqələri ətraflı təhlil olunaraq onların əsasında 14 klinik-morfometrik göstəricidən ibarət proqnostik alqoritm tərtib edilmişdir (Cədvəl).

Cədvəldən göründüyü kimi, klinik əlamətlər içərisində yüksək informativliyə malik ( $\dot{I}\Theta \geq 0,25$ ) göstəricilərə ilk klinik əlamətlərin təzahürü içərisində psixi pozulmalar ( $P\Theta = +3,5$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,52$ ), polisimptomlu başlanğıc ( $P\Theta = +4,2$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,66$ ), 1-ci müraciət zamanı çoxsaylı ocaqların olması ( $P\Theta = +4,2$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,51$ ), PASAT

şkalasına görə düzgün cavabın 80%-dən çox olması ( $P\Theta = +2,4$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,48$ ), xəstəliyin ilk 2 ili ərzində nevroloji pozulmalarının qabarıq olması ( $P\Theta = +3,0$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,46$ ) və EDSS şkalası ilə qiymətləndirmə nəticəsinin 6 baldan çox olması ( $P\Theta = +3,4$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,44$ ) aid edilmişdir. MRT-morfometrik göstəricilər içərisində isə döyənək cismin atrofiyası -ME<3251 voksədən az ( $P\Theta = +5,8$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,78$ ), yan mədəciyin dilatasiyası -ME≥4397 voksəl ( $P\Theta = +4,6$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,60$ ), 3-cü mədəciyin həcmnin 125 voksədən böyük olması ( $P\Theta = +4,2$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,60$ ), sol ventrikulyar nüvənin həcmnin 325 voksədən az ( $P\Theta = +4,8$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,66$ ), sol talamusun həcmnin 535 voksədən az ( $P\Theta = +3,2$ ;  $\dot{I}\Theta = 0,56$ ), quyruqlu nüvənin həcmnin 289 voksədən az olması yüksək informativliyə malik olmuşdur (Cədvəl 1).

Cədvəl 1. DS-nin gedişinin proqnostik alqoritm

Klinik –morfometrik göstəricilər	PΘ 2	iΘ 3
Klinik əlamətlər: İlk klinik simptomun müşahidə olunduğu yaş: <30 yaş 31-40 yaş >41 yaş	+2,0 +2,4 +2,8	0,34 0,36 0,38
İlk klinik əlamətin təzahürü: - görmə sinirinin zədələnməsi; - sütun pozulmaları; - hərəkəti pozulmalar; - psixi pozulmalar; - çanaq orqanlarının funksional pozulmaları; - polisimptomlu başlanğıc.	+2,0 +2,4 +2,6 +3,5 +2,0 +4,2	0,32 0,38 0,38 0,52 0,32 0,66
1-ci remissiyanın müddəti: - uzun sürən (1 ildən çox); - qısamüddətli (1 ildən az).	+2,1 +2,6	0,36 0,38
İlk həmlədən sonra : - tam remissiya; - tam bərpa olmamaq.	+2,0 +3,0	0,35 0,36
Xəstəliyin ilk 2 ili ərzində: - 1 həmlənin olması; - 2 və daha çox həmlənin olması; - nevroloji defisit yüngül olması; - nevroloji pozulmaların qabarıq olması.	+2,2 +3,2 +2,0 +3,0	0,30 0,38 0,32 0,42
1-ci müraciət zamanı çoxsaylı ocaqlar: - var; - yoxdur.	+4,2 -2,0	0,51 0,38
EDSS şkalası üzrə qiymətləndirmə: - <3 bal - 3,5-5,5bal - 6 bal	+2,0 +2,4 +3,4	0,35 0,38 0,42
PASAT (düzgün cavab%) - <56,0 - 71,5 - >80,0	-2,0 +2,0 +2,4	0,30 0,42 0,48

MRT morfometrik göstəricilər: Talamus, sol. Me:		
- $\geq 549$	+2,0	0,38
- 548-536	+2,4	0,44
- $\leq 535$	+3,2	0,56
Lentikulyar nüvə, sol. Me:		
- $\geq 398$	+2,5	0,42
- 397-326	+3,6	0,48
- $\leq 325$	+4,8	0,66
Quyruqlu nüvə, sol.Me:		
- $\geq 336$	+2,1	0,34
- 335-290	+2,5	0,38
- $\leq 289$	+3,2	0,52
Döyənək cisim, Me:		
- $\geq 3350$	+3,2	0,48
- 3349-3252	+3,6	0,56
- $\leq 3251$	+5,8	0,78
3-cü mədəcik: Me		
- $\leq 118$	+3,0	0,46
- 119-124	+3,8	0,52
- $\geq 125$	+4,2	0,60
Yan mədəciklər; Me		
- $\leq 4205$	+3,2	0,48
- 4204-4396	+4,0	0,56
- $\geq 4397$	+4,6	0,69

**Qeyd:** proqnostik əmsalların (PƏ) cəminin +13-dən çox olması zamanı proqnoz qeyri-qənaətbəxş, +13-dən az olduqda isə qənaətbəxş hesab edilir. İnformativlik əmsalı (İƏ) $\geq 0,25$  olduqda əlamət informativ hesab edilir.

Klinik və MRT–morfometrik göstəricilərin müqayisəli təhlili zamanı baş beyin qabıqaltı strukturlarının göstəricilərinin daha çox informativliyə malik olması müəyyən edilmişdir. Belə ki, döyənək cismin atrofiyasının (ME<3251 voksəl) proqnostik və informativlik əmsalı (PƏ=+5,8;İƏ=0,78) klinik göstəricilər içərisində ən yüksək proqnostik əmsala (PƏ=+4,2) malik polisimptomlu başlanğıcdan xeyli çox olmuşdur. Həmçinin DS-li xəstələrdə eyni zamanda 3 morfometrik göstəricinin Lentikulyar nüvə və döyənək cismin atrofiyası (PƏ=+4,8;+5,8 müvafiq olaraq) və yan mədəciklərin dilatasiyası (PƏ=+4,6), aşkar edilməsi onların proqnostik əmsallarının cəminə (PƏ=4,8+5,8+4,6=+15,6) əsasən xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş gedişini proqnozlaşdırmağa əsas verir.

Beləliklə, MRT-morfometrik tədqiqatın nəticələrinin ümumiləşdirilməsinə əsasən qeyd etmək lazımdır ki, müxtəlif gedişli DS baş beyində atrofiyanın müəyyən MRT- patternləri ilə səciyyələnir; morfometrik göstəricilər içərisində döyənək cismin atrofiyası yüksək proqnostik əmsala malikdir. Xəstəliyin gedişini

ni proqnozlaşdırmaq üçün klinik MRT- morfometrik alqoritmdən istifadə olunması məqsədəuyğundur.

**Xülasə.** Dağınıq skleroz zamanı klinik- MRT-morfometrik göstəricilər arasında mövcud olan korrelyasiya əlaqələri əsasında 14 klinik-morfometrik göstəricidən ibarət proqnostik alqoritm tərtib edilmişdir. Morfometrik göstəricilər içərisində döyənək cismin atrofiyası yüksək proqnostik əmsala malikdir. Xəstəliyin gedişini proqnozlaşdırmaq üçün klinik-MRT-morfometrik alqoritmdən istifadə olunması məqsədəuyğundur.

**Açar sözlər:** dağınıq skleroz, klinik morfometrik meyarlar, proqnostik alqoritm

## ƏDƏBİYYAT

1. Castelo-Branco A. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden // Multiple sclerosis and related disorders., 2020, v.45, p.1-7.
2. Chung K. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes // Ann. Neurol., 2020, v.87, p.63-74.
3. Dennison L. Do people with multiple sclerosis want to know their prognosis? A UK nationwide study // Plos one, 2018, v.13, p.1-14.

4. Hunter S. Overview and diagnosis of multiple sclerosis // *J Mang Care*, 2016, v.22, p.141-150.
5. Bin Sawad A. Evaluation of the Expanded Disability status scale and the Multiple Sclerosis Functional Composite as clinical endpoints in multiple sclerosis clinical trials: quantitative meta-analyses//*Current medical research and opinion*, 2016, v. 32, p.1969-74.
6. Calabrese M. Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. //*Neurology*, 2010, v.74, p.321-328.
7. Patemaude B. Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentatid // *Neuroimage*, 2011, v.56, p.907-922.
8. Макаров Н.Н., Колоколов О. Доброкачественный рассеянный склероз: вариант благоприятного течения болезни и результат эффективного лечения // *Саратовский научно-медицинский журнал*, 2018, т.14, с.153-156.
9. Beadnall H. Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration? //*Therapeutic advances in neurological disorders*, 2019, v.12, p.1-20.
10. Chu R. Whole brain and deep gray matter atrophy deflection over 5 years with 3T MRJ in MS using a variety of automated segmentation pipelines // *Plos One*, 2018, v.13, p.15-18.

## RƏHİM HƏSƏNOVUN XATİRƏSİNƏ



**26** iyul 2022-ci il tarixində, həyatını öz sənətinə həsr etmiş Azərbaycan Tibb Universitetinin Şüa diaqnostikası və şüa terapiyası kafedrasının dosenti Rəhim İsrail oğlu Həsənov ömrünün 83-cü ilində dünyasını dəyişdi.

R.İ.Həsənov 1939-cu ildə İsmayilli rayonunun Buynuz kəndində ziyalı ailəsində anadan olmuşdur. 1962-ci ildə N.Nərimanov adına Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunu (indiki Azərbaycan Tibb Universiteti) 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 İnstitutda baş elmi işçi vəzifəsində çalışmışdır.

R.İ.Həsənov 1986-1991-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Şüa diaqnostikası və şüa terapiyası kafedrasında 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**

## К 100 ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ШАМСИ МИРЗАЛИ ОГЛЫ БЕЙБУТОВА

В этом году исполнилось 100 лет со дня рождения доктора медицинских наук Шамси Мирзали оглы Бейбутова, известного врача и ученого, одного из основоположников лучевой терапии онкологических заболеваний в Азербайджане и признанного в бывшем СССР ведущего специалиста в области медицинской радиологии.

Ш.М.Бейбутов родился 27 марта 1922 г в с.Боят Агджабединского района Азербайджана и вместе с семьей жил в г.Шемаха, а затем г. Губе, где он пошел в школу. Его отца репрессировали и в 1937 г семья переехала в г.Баку, где он в 1939 г закончил школу и поступил на педиатрический факультет медицинского института.

После окончания института в 1943 г был призван в действующую армию и служил хирургом в частях на Украинском фронте. Далее он участвовал в освобождении Белоруссии, Польши и взятии Восточной Пруссии. За боевые заслуги Ш.М.Бейбутов был награжден орденами “Отечественной войны” и “Красной звезды” и медалями. После войны он продолжил службу и до 1948 г работал инспектором Санитарного управления в Польше и Германии. В 1949 г его перевели в г.Кировабад, а в 1950 г - в Азербайджанскую дивизию. В 1953 г после демобилизации он работал хирургом в г.Сумгаите.

В 1954 г он поступил в клиническую ординатуру по радиологии в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (НИИ РРиО) в г.Баку, а после ее окончания в 1957 г был оставлен на работе в НИИ РРиО в отделении лучевой терапии. Уже в 1958 г он был избран руководителем этого отделения НИИ РРиО, ставшего с 1995 г Национальным центром онкологии (НЦО). В этом отделении он проработал до конца своей жизни в 2011 г.

С именем Ш.М.Бейбутова связано широкое внедрение в Азербайджане методов лучевой терапии онкологических заболеваний. В 1955 г НИИ РРиО получил первый гамма-терапевтический аппарат ГУТ-Со-400 и Ш.М.Бейбутову было предложено приступить к освоению и эксплуатации этого аппарата. Для этого было нужно, в условиях отсутствия специалистов и опыта работы, разработать новые технологии - дозиметрию, топометрию и воссоздать модели для лучевого лечения различных локализаций опухолей. Эту задачу Ш.М.Бейбутов успешно решил и направление, начатое и в дальнейшем развивалось под его руководством на протяжении многих лет.

Особый вклад он внес в лучевое лечение рака пищевода, который встречался в республике в 2 раза чаще, чем в среднем в СССР. Он впервые в бывшем СССР, используя лучевую терапию, добился существенного повышения эффективности лечения в виде не только улучшения непосредственных результатов. Эти материалы легли в основу защищенной им в г.Москве в 1961 г кандидатской диссертации “Опыт лучевого лечения больных раком пищевода на телегамма-установке ГУТ-Со-400”. Считается, что Азербайджан стал пионером в деле лучевого лечения этого заболевания, а методики разработанные Ш.М.Бейбутовым до сих пор применяются и остаются непревзойденными по эффективности.

В дальнейшем он впервые в бывшем СССР оценил эффективность повторной лучевой терапии рака пищевода и изучил побочные реакции и осложнения этого метода. Он показал, что лучевая терапия рака является не вспомогательным, а основным методом лечения. Это материалы легли в основу защищенной им в г. Баку в 1970 г докторской диссертации “Рак пищевода (материалы по гамматерапии)”. Эти результаты были представлены в Большой медицинской энциклопедии (2-е издание, 1962). На высокую ценность его работ указывали многие ссылки на его работы почти во всех публикациях того и последующего периода, касавшихся лечения больных раком пищевода.

Кроме того, им были разработаны методы лучевой терапии опухолей легкого, гортани, женской половой сферы, лимфом, кожи и др., результаты его наблюдений широко публиковались как в советской, так и в иностранной литературе и докладывались на научных форумах в различных странах мира. Только по приблизительным подсчетам он успешно провел лучевую терапию почти 5,5 тыс больных раком пищевода, более 6 тыс больных раком матки, около 3,5 тыс больных раком легкого, около 2,5 тыс больных раком гортани, около 2,5 больных лимфомами и т.д.

Кроме того, он был энтузиастом лучевого лечения неонкологических заболеваний воспалительного, нервного, обменного, дегенеративного, кожного, эндокринного и прочего генеза, при которых этот метод становится единственным средством для излечения больных. Он лечил более 3 тысяч таких пациентов.

Он автор более 200 публикаций, посвященных различным аспектам клинической онкологии, клинической радиологии, радиобиологии и радиационной патологии. Он автор главы по лучевой терапии в руководстве “Клиническая хирургия” (Баку, 1973).

Большую работу он провел в области подготовки кадров. Он сам был научным руководителем 4 кандидатских диссертаций, а за время его пребывания руководителем отделения сотрудники защитили 2 докторские и 9 кандидатских диссертаций. Все ведущие радиологи лучевые терапевты республики являются учениками Ш.М.Бейбутова.



Многолетняя научно-медицинская деятельность Ш.М.Бейбутова и ее социально-значимые итоги стали основой признания его основоположником в Азербайджане научной школы лучевой терапии и вывели его в один ряд с такими крупными азербайджанскими учеными, как И.С.Гинзберг, М.М.Аликишибеков, М.М.Видерли, Р.Н.Рагимов, Б.А.Агаев, А.Г.Наджаров и др.

Признанием его научных заслуг стало включение его в состав редакционного совета столь авторитетного журнала, как “Медицинская радиология”, а также в состав Проблемной комиссии АМН СССР.

Ш.М.Бейбутов был не только превосходным специалистом с обширной научной эрудицией и требовательным учителем, но никогда не был авторитарным, даже с молодыми коллегами. Он делился своими знаниями и опытом с приходившей в отделение молодежью и никогда никому не отказывал в помощи и совете.

Это был истинный интеллигент, знаток и ценитель культуры, литературы и музыки своего народа. Он не раз проявлял гражданское мужество: в юности, будучи сыном репрессированного отца, на фронтах войны, а в дни январских 1990 г событий в Баку.

Он прожил и сложную и красивую жизнь - лечил больных, учил этому своих коллег. Его не стало 10 лет назад, но его коллеги и ученики его не забудут не только, как врача и человека, но и ученого стоявшего у истоков развития лучевой терапии в нашей стране.

**Редакционная коллегия**



## К 100 ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ИСМАИЛА ТЕЙМУР ОГЛЫ АБАСОВА



**В** этом году исполнилось 100 лет со дня рождения Исмаила Теймур оглы Абасова, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки, Лауреата государственной премии Азербайджанской Республики, член-корреспондента Национальной Академии наук, известного гастроэнтеролога и онколога.

И.Т.Абасов родился 21 августа 1922 года в г. Баку и в 1939 г с отличием окончил школу N.1. В том же году поступил на лечебно-профилактический факультет Азербайджанского медицинского института (АМИ). Окончив институт с отличием, с сентября 1943 г по январь 1946 г служил врачом полка в действующей Советской Армии. Был награжден орденом «Отечественной войны» и несколькими медалями.

С февраля 1946 г был ординатором кафедры терапии АМИ, а с 1949 г до 1968 г - заведующим терапевтическим отделением в НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (НИИ РРиО) в г.Баку.

Первые публикации его научных работ появились в сборнике трудов Института еще в 1951 г. И.Т.Абасов

В 1954 г в г.Баку защитил кандидатскую диссертацию «К патогенезу и клинике анемий при раке желудка» и в 1957 г получил звание старшего научного сотрудника по «терапии». В становлении его как ученого-медика большую роль сыграли долговременные научно-практические связи с клиниками И.А.Кассирского, А.М.Мясникова, М.С.Вовси, В. Х Василенко, Н.Н Блохина и др.

В 1966 г в Москве защитил докторскую диссертацию «Значение некоторых функциональных исследований органов пищеварения в онкологической клинике» и в 1967 г ВАК СССР присвоила ему учёное звание профессора по специальности «внутренние болезни».

В 1968 г был избран профессором кафедры госпитальной терапии АМИ. С 1970 г и на протяжении 20 лет являлся главным гастроэнтерологом Минздрава Азербайджана. С сентября 1971 г до 1988 г руководил отделением гастроэнтерологии НИИ РРиО, а с 1988 г - терапевтическим отделением НИИ гастроэнтерологии в г.Баку. Последние годы оставался профессором этого же отделения. В 1989 г был избран член-корреспондентом АН Азербайджана (с 1992 г Национальной Академии наук).

И.Т.Абасов прошел сложный путь восхождения от позиции врача к вершинам науки - он стал одним из крупнейших ученых-медиков нашей страны и крупным организатором медицинской науки. На этом пути ему помогли целеустремленность, широкая эрудиция, увлеченность, исключительная работоспособность, высокая требовательность к себе и окружающим.

В первые годы его научная деятельность была посвящена смежным вопросам гематологии и онкологии. Однако, позднее он сосредоточился на проблемах гастроэнтерологии - им и его учениками был выполнен большой цикл научно-клинических и лабораторных исследований, посвященных болезням органов пищеварения. В итоге, было создана национальная школа гастроэнтерологии, представленная подготовленными им двумя докторами, шестью кандидатами наук и десятками высококвалифицированных врачей.

По его инициативе были проведены массовые эпидемиологические исследования населения с целью выявления истинной заболеваемости болезней желудка, кишечника и желчевыводящих путей. Именно он и его ученики впервые оценили широту распространения в Азербайджане хронических гепатитов.

Результаты научной деятельности И.Т.Абасова изложены более, чем в 300 опубликованных работах, в том числе в 15 монографиях. Почти во всех руководствах по гастроэнтерологии, изданных в тот период во многих странах, можно было встретить ссылки на работы И.Т.Абасова и его учеников.

Научное сообщество высоко оценили заслуги И.Т.Абасова и он в свое время был избран членом правлений Всесоюзных обществ гастроэнтерологов и терапевтов и членом Союзной проблемной комиссии по гастроэнтерологии АМН СССР. Он был редактором отдела «Гастроэнтерология» Большой медицинской энциклопедии (3-е издание, 1974) и председателем Азербайджанского общества гастроэнтерологов.

Его, как человека и врача, отличали простота в обращении, готовность всегда и во всем помочь людям - все эти замечательные черты характера Исмаила-муаллима снискали ему чувство глубокого уважения и всеобщей симпатии товарищей по работе и тысяч ищущих им больных. И хотя его с нами нет уже более 15 лет, память о нем сохраняют его коллеги, ученики и пациенты.

**Заслуженный деятель науки, заслуженный врач, профессор,  
доктор медицинских наук А.А.Гидаятов**

## PROFESSOR BAHADUR ƏLƏKBƏR OĞLU BAXŞIYEVİN XATİRƏSİNƏ



**B**u il Azərbaycan Respublikasının əməkdar həkimi və əməkdar müəllimi, Səhiyyə Nazirliyinin Baş Rentgenoloqu, MOM-da fəaliyyət göstərən dissertasiya şurasının daimi üzvü, Azərbaycan Tibb Universitetinin Şüa diaqnostikası və şüa terapiyası kafedrasının müdiri professor tibb elmləri doktoru Bahadır Baxşiyevinanadan olmasının 90 ili tamam olur.

O, 1932-ci ildə Ordubad şəhərində anadan olmuşdur. O, 1955-ci ildə Tibb İnstitutunun Müalicə fakültəsinə fərqlənmə diplomu ilə bitirmişdir. 1959-cu ildə Azərbaycan Tibb İnstitutunun Rentgenologiya üzrə aspiranturaya qəbul olmuşdur və 1960-cı ildə Moskvanın ET Rentgen və Radiologiya institutuna 2 il müddətinə ezam edilmişdir.

O, «Flyoroqrafiya metodunu ağciyər xəstəliklərinin ilkin aşkar edilməsində rolu» mövzusunda namizədlik dissertasiyasını vaxtından əvvəl müvəffəqiyyətlə müdafiə edərək tibb elmləri namizədi alimlik adına layiq görülmüşdür.

1962-ci ildə vətənə qayıdaraq Rentgenologiya və Radiologiya kafedrasında bir müddət baş laborant, assistent, dosent vəzifələrində çalışmışdır. 1964-cü ildə təkrarən Moskvanın Elmi Tədqiqat Rentgen və Radiologiya institutuna qayıtmış və professor L.D. Rozenştrauxun rəhbərliyi altında «Qalxanvari vəzinin xəstəliklərində Rentgen-Radioloji müayinə metodları» mövzusunda doktorluq elmi işini davam etdirmişdir. 1969-cu ildə Moskvada doktorluq dissertasiyasını müdafiə etmiş və tibb elmləri doktoru alimlik adına layiq görülmüşdür. O, Azərbaycan Respublikasında Rentgenologiya və Radiologiya sahəsində Tibb Elmləri doktoru adına layiq görülən ilk azərbaycanlı alimdir.

O, 1959-cu ildən Azərbaycan Tibb Universitetinin «Şüa diaqnostikası və şüa terapiyası» kafedrasında aspirant, baş laborant, assistent, dosent, professor və 1969-2017-ci illərdə həmin kafedranın müdiri vəzifəsində çalışmışdır.

Professor B.Baxşiyev Şüa diaqnostikasının ən aktual problemlərinə həsr olunmuş 320 qədər elmi əsərin, 15 ixtiranın və səmərələşdirici təklifin, 13 monoqrafiya və dərsliklərin müəllifidir. Elmi əsərlərin çox hissəsi keçmiş Sovetlər İttifaqında çıxan nüfuzlu jurnallarda və xarici ölkələrdə (Türkiyə, İran, Bolqarıstan, Avstriya, Litva və s.) keçirilən beynəlxalq radioloji konqreslərin materiallarında dərc edilmişdir. Onun rəhbərliyi altında 1 doktorluq və onlarla namizədlik dissertasiyası müdafiə olunmuşdur.

İlk dəfə Azərbaycan dilində Rentgenologiya və Radiologiya üzrə bir neçə dərslik onun tərəfindən yazılmışdır. Professor B.Baxşiyev Moskvanın «Tibbi Radiologiya» jurnalının, Bakıda «Sağlamlıq» və «Azərbaycan Tibb Jurnalının» redaksiya heyətinin üzvü olmuşdur.

Azərbaycan və dünya elminə verdiyi töfhələr, ən əsası isə öz şəxsiyyəti və keçirdiyi ömür yolu ilə kamillik zirvəsinə ucalan Bahadır Baxşiyevə Allahdan rəhmət diləyir, dəyərlı vətən övladı, qayğıkeş və xeyirxah insan kimi ruhu qarşısında baş əyirik.

**Tibb elmləri doktoru  
professor M.C.Sultanova**

## “AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

2' 2022

AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI

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 infeksiyon proseslər yaranır, eyni zamanda onkoterapiyanın effekti də azalır.

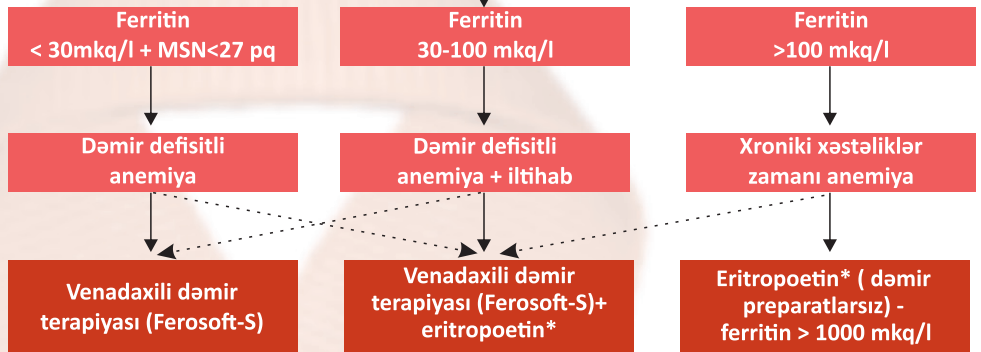
J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

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.

## 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. 13, Sector 15, Karaj Industrial Area, Karaj, Pakistan.

1-2 ampul həftədə 2-3 dəfə vena daxilinə damcı və ya şırıncqa ilə.