

АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА

На правах рукописи

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИНФИЦИРОВАННЫХ
ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С**

Специальность: 3224.01 – «Онкология»

Отрасль науки: медицина

Соискатель: **Мамедова Тунзала Новруз гызы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии

Баку – 2021

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки, академик
Алиев Джамиль Азиз оглы

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Мамедов Мурад Кияс оглы

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Солтанов Абульфаз Агасолтан оглы
доктор медицинских наук, профессор
Керимов Афлатун Худкар оглы
доктор медицинских наук, профессор
Муслимов Гурбанхан Фатали оглы

Диссертационный совет FD 1.02 Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики, действующий на базе Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Председатель диссертационного совета:
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки, академик
_____ **Алиев Джамиль Азиз оглы**

Ученый секретарь диссертационного совета:
доктор философии по медицине
_____ **Зейналов Рашад Салех оглы**

Председатель научного семинара:
доктор медицинских наук, профессор
_____ **Марданлы Фуад Алиовсат оглы**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Рак молочной железы (РМЖ) - одно из пяти наиболее распространенных в мире онкологических заболеваний, которое по частоте регистрации среди женщин занимает 1-е место. Согласно данным ВОЗ ныне ежегодно в мире регистрируется не менее 1,5 млн случаев заболевания РМЖ и около 500. тыс смертей от него.^{1,2}

В Азербайджане РМЖ устойчиво занимает 1-е место среди всех онкологических заболеваний женщин и входит в число 4 наиболее распространенных в стране онкологических заболеваний.³

При обнаружении на ранних стадиях в 95% случаев РМЖ излечим. Однако, многие пациенты обращаются за медицинской помощью уже при поздних стадиях РМЖ.⁴

В итоге, на лечение РМЖ и, особенно, в развивающихся странах неизбежно тратятся значительные финансовые и иные материальные ресурсы.⁵

Высокие показатели заболеваемости РМЖ и смертности от него позволяют рассматривать борьбу с ним и его социальную и индивидуальную профилактику как одну из важных проблем онкологии как в Азербайджане, так и в мире, в целом.

С другой стороны, идентифицированный в 1989 г вирус гепатита С (ВГС), оказался возбудителем широко распространенного заболевания - гепатита С (ГС), часто приобретающего хроническое течение и становящегося причиной развития цир-

¹ Pomello A., Smith B., Alt A. Geographical patterns and time trends of cancer incidence. // Neoplasma, 2015, N.6. p.3-11.

² Parkin D., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics. 2012 // Cancer. J. Clin., 2015, v. 65, p.74-108.

³ Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э. Рак молочной железы и трансфузионные-вирусные гепатиты. Баку: Элм, 2013, 304 с.

⁴ Летягин В.П., Голикова А.А. Современные тенденции распространения рака молочной железы в России. / Тезисы докладов на 4-м съезде онкологов и радиологов России. Ростов-на-Дону. 2018, с.45.

⁵ Федоров В.Э., Ласкано М., Чебуркаева М.Ю. Характеристика распространения рака молочной железы за рубежом. // Медицинские науки, 2016, N.4, с.3-9.

роза печени.⁶

Инфекция, вызванная ВГС (ВГС-инфекция) имеет глобальное распространение, а число лиц с хронической ВГС-инфекцией в мире составляет не менее 200 млн.^{7,8} При этом темпы роста заболеваемости ГС и смертности от ГС за последние 20 лет возрастали и в 2016 г число вновь инфицированных лиц достигло 3 млн человек, а число умерших от ГС и его осложнений составило около 600 тыс человек.^{9,10}

В силу этих обстоятельств борьба с ВГС-инфекцией признается одной из приоритетных задач современной медицины - в 2016 г на сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята программа «Глобальная стратегия по вирусным гепатитам», рассчитанная на 2016 -2021 гг.

Клинико-патогенетическое сходство ВГС-инфекции с ВГВ-инфекцией позволяло предполагать, что она также представляет интерес для онкологов. Вскоре выяснилось, что ВГС-инфекция причастна к возникновению не только ГРП, но и некоторых типов лимфом. Кроме того, оказалось, что ВГС-инфекция широко распространена среди онкологических больных. Последнее ставило вопрос о том, что у таких больных и ВГС-инфекция может иметь клиническое значение, т.е. ее наличие может выступать в роли фактора, не только затрудняющего лечение этих больных, но и ухудшающего его результаты.

Эти данные инициировали изучение соответствующих онкологических аспектов ВГС-инфекции.

Однако, первые клинико-лабораторные наблюдения были проведены лишь с помощью серологических (но без молекул-

⁶ Мамедов М К Вирусный гепатит С. Баку: Сада, 2014, 172 с.

⁷ 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.

⁸ Cooke G. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013.// Lancet, 2016, v.388, p.308-318.

⁹ World Health Assembly. Global strategy on viral hepatitis. Geneva, 2016, 42 p.

¹⁰ Əliyev C., Məmmədov M.G., Gədratov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

ярно-генетических) методов индикации инфекции, а их результаты не позволили решить вопросы, связанные с возможным влиянием этой инфекции на эволюцию РМЖ.

Данный факт прямо указывал на то, что имеющихся сведений об особенностях течения ВГС-инфекции у больных РМЖ не достаточно для вынесения объективного суждения о клиническом значении инфекции у этих больных. Соответственно, целый ряд вопросов в данной проблеме, имеющих не малое научно-практическое значение, нуждался в специальном изучении. Это и побудило нас осуществить настоящее исследование, посвященное упомянутым выше клиническим аспектам ВГС-инфекции у больных РМЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Цель настоящего исследования - определение масштабов распространения и особенностей течения ВГС-инфекции среди больных с разными клиническими стадиями РМЖ, находившихся в онкологическом стационаре, а также оценка клинического значения этой инфекции, на основе которой возможна разработка оптимизированного алгоритма ведения этого контингента больных.

Задачи исследования:

1. Определить широту распространения ВГС-инфекции у больных разными клиническими стадиями РМЖ и оценить значение больных РМЖ, как группы высокого риска инфицирования ВГС.

2. Определить частоту регистрации различных клинко-патогенетических форм течения ВГС-инфекции у больных разными стадиями РМЖ

3. Оценить влияние ВГС-инфекции на течение РМЖ и на течение послеоперационного периода, а также, на побочные токсические проявления ХТ и общих лучевых реакций после ЛТ.

4. Разработать алгоритм дифференцированного подхода к противоопухолевому лечению больных РМЖ с разными клинко-патогенетическими вариантами течения ВГС-инфекции и оценить возможности проведения эти больным противовирусной терапии как средства, способного положительно повлиять на течение и прогноз этого заболевания.

Методы исследования. В исследовании определена широта распространения ВГС-инфекции среди больных РМЖ и особенности ее развития у данного контингента больных, а также проведена комплексная оценка клинического значения этой инфекции среди данного контингента онкологических больных. В проспективное наблюдение были вовлечены 217 больных РМЖ, у которых были выявлены специфические маркеры инфицирования ВГС. Также были проанализированы и обобщены результаты проведенного с помощью иммуноферментного метода серологического исследования на наличие антител к ВГС (anti-HCV) в образцах сывороток крови, полученных у 2682 больных РМЖ и 218 больных доброкачественными опухолями молочной железы (ДО-МЖ) - контрольная группа

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Больные РМЖ по-прежнему являются одной из групп с высоким риском инфицирования ВГС, причем особенностью таких больных является определенное своеобразие форм и характера течения у них ВГС-инфекции.

2. Клиническое значение субклинической ВГС-инфекции, протекающей у больных РМЖ, предопределяется, в основном, наличием у них лабораторных признаков СДП. Этот факт должен приниматься во внимание при выборе и назначении этим больным РМЖ противоопухолевого лечения и при мониторинге его результатов.

3. Больным РМЖ с репродуктивной ВГС-инфекцией, сопровождающейся признаками СДП, целесообразно проводить противовирусную терапию, которая может ослабить негативное влияние инфекции на результаты противоопухолевого лечения РМЖ.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые показано, что среди больных РМЖ репродуктивная ВГС-инфекция, протекавшая с высокой вирусной нагрузкой, выявлялась чаще, чем у инфицированных лиц из контрольной группы с доброкачественными новообразованиями молочной железы. При этом, частота спонтанной элиминации ВГС среди больных РМЖ оказалась ниже таковой среди инфицированных

лиц из контрольной группы с доброкачественными новообразованиями молочной железы.

Впервые определено соотношение 4-х основных клинко-патогенетических форм течения ВГС-инфекций у больных различными стадиями РМЖ и установлено, что частота регистрации инаппарантной формы инфекции возрастала по мере увеличения стадии РМЖ.

Ретроспективно оценен характер влияния субклинически протекающей ВГС-инфекции на прогноз РМЖ и рассмотрены основные механизмы, способные реализацию такого влияния. Впервые оценено влияние субклинической инфекции, протекавшей с лабораторными признаками СДП и без этих признаков, на побочные токсические проявления ХТ.

И, наконец, впервые продемонстрирована целесообразность противовирусной терапии ГС у больных РМЖ и сравнена эффективность и переносимость разных программ такой терапии.

Результаты настоящего исследования дополняют и углубляют существующие представления о патогенетических особенностях и клиническом значении ВГС-инфекции у онкологических больных.

Практическая значимость результатов работы.

Полученные данные о широте распространения инфекции среди больных РМЖ могут стать основой для дальнейшего совершенствования профилактических мероприятий в онкологических стационарах, проводимых с целью предотвращения инфицирования как интактных больных, так и медицинского персонала.

Полученные сведения об особенностях влияния субклинической ВГС-инфекции на частоту и выраженность осложнений противоопухолевого лечения больных РМЖ могут быть приняты во внимание при индивидуализированном выборе тех или иных методов противоопухолевого лечения.

На основе полученных в работе данных был разработан и предложен для применения в клинике алгоритм противоопухолевой терапии больных РМЖ в ВГС-инфекцией.

Публикации результатов и внедрение в практику.

Важнейшие теоретические положения диссертации и основные результаты проведенных исследований отражены в 35 научных трудах (28 статей, 6 тезисов и 1 методической рекомендации). Из них 20 статей, 5 тезисов, 1 методическая рекомендация изданы в Азербайджане, 8 статей и 1 тезис в зарубежных научных журналах, в том числе в 2-х журналах, включенных в базу системы PubMed.

Апробация работы. Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены в материалах конференции, посвященной годовщине дня рождения общенационального лидера Азербайджана Г.А.Алиева (г.Баку 2016 г.), Научно-практической конференции, посвященной 100-летию Юбилею В.Ю.Ахундова (2016 г.), научно-практической конференции молодых ученых НЦО (2017, 2018, 2019 гг.), Мат-лы 11-го съезда всероссийской общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения» (Москва 2017 г.), на межотделенческой конференции НЦО 05 мая 2021 г.(протокол №1) и на Научном семинаре при диссертационном совете НЦО 11 октября 2021 г. (протокол № 6).

Диссертационная работа выполнена в Национальном центре онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 143 страницах (236407 знаков) машинописного текста и состоит из введения (12888 знаков), 7 глав исследований (172260 знаков), заключения (16237 знаков), выводов (2422 знаков), практических рекомендаций (3634 знаков) и списка использованной литературы (23547 знаков). Список использованной литературы включает 128 работ, 76,5% которых относится к последним 5-10 годам наблюдений. Диссертация документирована 26 таблицами и иллюстрирована 5 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу диссертации легли важнейшие результаты исследований, проведенных на базе отделения диагностики и лечения предраковых заболеваний молочной железы НЦО МЗ АР. В проспективное наблюдение были вовлечены 217 больных РМЖ, у которых были выявлены специфические маркеры инфицирования ВГС. Эти больные были отобраны по результатам серологического обследования 2682 больных РМЖ, находившихся на обследовании или лечении в клинических отделениях Национального центра онкологии на протяжении периода 2012-2014 гг. Также были проанализированы и обобщены результаты проведенного с помощью иммуноферментного метода серологического исследования на наличие антител к ВГС (anti-HCV) в образцах сывороток крови, полученных у 2682 больных РМЖ и 218 больных доброкачественными опухолями молочной железы (ДО-МЖ) - контрольная группа

Диагностику РМЖ осуществляли на основе современных рекомендаций по обследованию больных - она включала определение важнейших параметров болезни, осуществлявшегося с использованием необходимых клинических, лабораторно-инструментальных исследований. Диагноз был подтвержден цитологическим исследованием пунктата из опухоли, а у больных, подвергнутых операции - последующим гистологическим исследованием удаленной опухоли. Степень распространенности РМЖ выражали в клинических стадиях (КС) болезни (от I до IV), определяемых по системе классификации опухолей TNM.

Наличие ВГС-инфекции у больных и лиц из контрольных групп определяли путем серологического исследования сывороток крови для выявления антител к ВГС (anti-HCV). Серопозитивные (содержащие anti-HCV) сыворотки повторно исследовали на наличие: а) anti-HCV, относящихся к IgM (IgM-ant-HCV) и б) вирусной РНК, т.е. ВГС.

Серологические исследования проводили иммуноферментным методом (ИФМ) на основе соответствующих коммерческих наборов для серодиагностики ГС. ИФМ использовали и для ис-

ключения наличия у исследуемых лиц инфекции, вызванной ВГВ - на основе коммерческих наборов для серодиагностики гепатита В в сыворотках крови выявляли наличие поверхностного антигена ВГВ - HBsAg.

В работе использовали данные о концентрации билирубина (БР) и активность индикаторного “печеночного” фермента: аланин-аминотрансфераз (АлАТ). Повышение одного из этих показателей без клинических симптомов поражения печени считали лабораторным признаком субклинической дисфункции печени (СДП)¹¹

При проведении клинико-лабораторных наблюдений за больными РМЖ, получавших то или иное лечение, руководствовались традиционными принципами клинической онкологии. Оценку частоты и выраженности побочных проявлений противовирусной терапии, вообще, и ХТ, осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1976).

Помимо результатов, полученных в ходе проведенного с нашим участием обследования и проспективного наблюдения (2012-2014 гг.) за больными РМЖ и лицами из контрольных групп с доброкачественными новообразованиями молочной железы, в работе использовали и архивный материал, предоставленный нам нашими научными руководителями для ретроспективного анализа и обобщения. Последний представлял собой частично обработанные данные, ранее полученные нашими коллегами в ходе проведенных в отделениях НЦО клинико-лабораторных наблюдениях за больными РМЖ, инфицированными и неинфицированными ВГС, находившимися в отделениях НЦО. Так в эти исследования вошли анализ характера влияния субклинических ВГС-инфекций на частоту развития осложнений, отмеченных после хирургических операций у 22 больных РМЖ. Эти данные отражали характер влияния персистентной ВГС-инфекции на течение и прогноз РМЖ и на побочные эффекты противоопухолевого лечения, а также результаты проведенного противо-

¹¹ Əliyev C., Məmmədov M.G., Gudratov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

вирусного лечения больных РМЖ и лиц из контрольных групп.

Математическую обработку результатов, выраженных в процентах) использовали традиционные формулы статистики. Все расчеты проводили на персональном компьютере с использованием программы "Статистика 6".

РЕЗУЛЬТАТЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для оценки широты современного распространения ВГС-инфекции среди упомянутого выше контингента онкологических больных были проанализированы и обобщены результаты серологического исследования на наличие anti-HCV сывороток крови отобранных методом простой рандомизации 2682 больных РМЖ и 218 больных доброкачественными опухолями молочной железы (ДО-МЖ).

Оказалось, что anti-HCV были выявлены в 217 сыворотках больных РМЖ (8,1%) и в 8 сыворотках больных ДО-МЖ (3,7%). Эти данные мы сравнили с результатами обследования на anti-HCV почти 275 тыс взрослых здоровых жителей Азербайджана, согласно которым средняя частота выявления anti-HCV среди населения страны составляла лишь 2,0%¹².

Это означало, что частота выявления anti-HCV среди больных РМЖ в интервале $p < 0,01$ статистически устойчиво превосходила таковую у взрослых здоровых, проживающих на той же территории. При этом, мы обратили внимание на то, что этот же показатель, ранее определенный в 1994 г и 2004 г составлял 9,0% и 10,2%, соответственно: и не имел существенного отличия от приведенного выше.

Данный факт позволял полагать, что больные РМЖ, как и прежде, должны рассматриваться как одна из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГС и в этом отношении не отличаются от больных другими онкологическими заболеваниями.

¹² Əliyev C., Məmmədov M.G., Gudarətov N.O. B tipli virus hepatitin onkoloji aspektləri. Bakı: Yazıcı, 2016, s.159-165.

Мы сопоставили между собой частоту выявления anti-HCV у больных РМЖ с разными КС заболевания и обнаружили, что частоты выявления этих антител составили: 4,5% - при I КС, 6,1% - при II КС, 10,8% - при III КС и 11,9% - при IV КС. При этом, частота выявления anti-HCV в общей группе больных III-IV КС превышала частоту их выявления в общей группе больных I-II КС, а различие между ними оставалось статистически устойчивым в интервале $p < 0,01$. (таб. 1)

Таблица 1

Частота выявления anti-HCV у больных различными клиническими стадиями рака молочной железы и выявления у них РНК ВГС и IgM-anti-HCV

Клиническая стадия РМЖ	Количество больных РМЖ	Частота выявления anti-HCV		Сыворотки, содержащие IgM-anti-HCV
		абс.в.	M+m %	Абс (%)
I	440	20	4,5+1,0%	1 / 5,0%
II	1054	64	6,1+0,7%	7 / 10,9%
III	743	80	10,8+1,1%	12 / 15,0%
IV	445	53	11,9+1,5%	10 / 18,9%
всего	2682	217	8,1%	30 / 13,8%

Из этого следовало, что частоты выявления anti-HCV в сыворотке крови больных РМЖ по мере увеличения КС этого заболевания заметно возрастали.

И, наконец, проанализировав результаты исследования серопозитивных сывороток крови на наличие в них IgM-anti-HCV, мы обнаружили, что последние присутствовали лишь в 13,8% сывороток, в то время как они не выявились в 86,1% сывороток (в том числе, в 5,5% сывороток, принадлежащих реконвалесцентам ГС) (таб. 1).

Данный факт указывал на то, что у больных РМЖ инфекция протекала в одной из двух патогенетических форм: 1) в репродуктивной форме, сопровождавшейся наличием в крови IgM-антител и

2) в персистентной форме, при которой IgM-антитела не обнаруживались.

Мы отметили, что частота регистрации случаев течения инфекции в репродуктивной форме возрастала по мере увеличения КС заболевания. При этом, средняя частота течения инфекции в репродуктивной форме у больных РМЖ оказалась выше, чем в контрольной группе здоровых лиц и больных ДО-МЖ.

Приведенные выше данные привели нас к заключению о том, что больные РМЖ формируют одну из групп с высоким риском инфицирования ВГС, который возрастает по мере увеличения длительности их пребывания в стационаре. При этом, в отношении ряда патогенетических особенностей развития инфекции эта группа риска не имеет существенных отличий от других групп высокого риска инфицирования ВГС.

РЕЗУЛЬТАТЫ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ни в одном случае мы не отметили визуально выявляемой желтухи и наличия у больных РМЖ каких-либо клинико-инструментальных признаков воспалительного поражения печени. Это показывало то, что ВГС-инфекция во всех случаях оставалась субклинической. В то же время, не располагая результатами морфологического изучения печени указанных выше больных РМЖ с ВГС-инфекцией и обстоятельного клинико-инструментального обследования этих больных, мы не могли достаточно обоснованно определить у них клинические формы и идентифицировать варианты течения ВГС-инфекции, предусмотренные современной классификацией хронического ГС.

В то же время, мы располагали результатами определения активности "главного" печеночного фермента - АлАТ и концентрации БР в сыворотках крови больных РМЖ и инфицированных ВГС здоровых лиц из контрольных групп. Это позволило путем сопоставления этих показателей у каждого из обследованных лиц ретроспективно определить тот патогенетический (по существу, лабораторный) вариант течения инфекции, который имелся у данного индивида в момент взятия у него крови

для проведения лабораторного исследования. Этот подход позволил выделить 4 основных типовых варианта течения ВГС-инфекции, которые имелись у каждого из этих лиц в момент взятия у них крови для проведения исследования. Лабораторные критерии выделения этих вариантов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Лабораторные признаки, идентифицирующие различные патогенетические варианты течения ВГС-инфекций

N	Патогенетические варианты течения инфекций	Наличие Вирусной РНК	Повышение активности АлАТ	Повышение уровня БР < 50 мМ/л	Повышение уровня БР > 50 мМ/л
1	Инаппарантный	+	-	-	-
2	Гиперферментемическ.	+	+	-	-
3	Билирубинемический	+	+	+	-
4	Гипербилирубинемич.	+	+	-	+

Очевидно, что инаппарантный вариант течения инфекции был феноменологически близок к латентной форме ВГС-инфекции, а гиперферментемический вариант - к ее бессимптомной форме, которая идентифицировалась лишь по повышению активности АлАТ. Билирубинемический вариант, не сопровождавшийся визуально обнаруживаемой желтухой, мог считаться близким к безжелтушной форме инфекции, а гипербилирубинемический вариант был патогенетически близок к желтушной форме течения ВГС-инфекции.

Выявив у больных РМЖ указанные варианты течения инфекции, мы определили частоты регистрации этих вариантов, отраженные в таблице 3.

Таблица 3**Частота выявления 4 патогенетических вариантов ВГС-инфекции у больных РМЖ разными клиническими стадиями**

Стадия РМЖ	Число больных	1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант	4-й вариант
I	17	3 / 17,6%	10 / 58,8%	3 / 17,6%	1 / 5,9%
II	57	19 / 33,3%	34 / 59,6%	4 / 7,0%	-
III	78	46 / 58,9%	27 / 34,6%	5 / 6,4%	-
IV	53	34 / 64,1%	19 / 35,8%	-	-
ВСЕГО	205	102 / 49,8%	90 / 43,8%	12 / 5,9%	1 / 0,5%

Из таблицы 3 следует, что у больных РМЖ инфекция чаще всего протекала в инаппарантном и гиперферментемическом вариантах, при которых отмечалась минимальная «травматизация» печени - общая частота их регистрации у этих больных превысила 90%.

При этом, по мере увеличения КС болезни отмечались, с одной стороны, увеличение частоты регистрации инаппарантного варианта, а с другой стороны, заметное снижение частоты регистрации гипер- ферментемического и билирубинемического вариантов инфекции. Вероятной причиной такого клинко-патогенетического своеобразия инфекции у больных РМЖ мы считали иммунообусловленный лизис инфицированных гепатоцитов - с увеличением КС РМЖ выраженность иммунодепрессии нарастала, а интенсивность цитолиза гепатоцитов снижалась, что выражалось в увеличении частоты регистрации инаппарантного варианта инфекции.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ НАБЛЮДЕНИЙ**

Проведен ретроспективный и проспективный анализ клинического материала.

Ретроспективному анализу были подвергнуты предоставленные нам материалы, демонстрирующие разные проявления важного клинического значения ВГС-инфекции у больных РМЖ. Эти материалы, полученные в ходе самостоятельно клинко-

лабораторных наблюдений, ранее проведенных сотрудниками НЦО.

В одном наблюдении, проведенном М.К.Мамедовым и коллегами на 134 больных РМЖ с инфекцией, было показано, что 5-ти летняя выживаемость больных РМЖ III КС, инфицированных ВГС, оказалась ниже таковой в контрольной группе больных при $p < 0,05$. Однако, в этом наблюдении не было оценено прогностическое значение факта наличия у этих больных признаков СДП. Поэтому мы провели соответствующие расчеты и установили, что у инфицированных больных РМЖ, имевших признаки СДП, негативное влияние инфекции на выживаемость больных оказалось более выраженным, чем у больных без этих признаков и сохраняясь в интервале $p < 0,01$

Наблюдение, проведенное нашими коллегами под руководством С.Э.Рагимзаде (22 больными РМЖ, которые были подвергнуты радикальной мастэктомии) было посвящено выяснению характера влияния субклинических ВГС-инфекций на частоту развития осложнений, отмеченных после хирургических операций у больных РМЖ. Анализируя эти результаты, больных с ВГС-инфекцией мы отделили последних в самостоятельную группу и выделили в ней 2 подгруппы больных, отличавшихся по наличию признаков СДП. В первую подгруппу вошло 10 больных с лабораторными признаками СДП. Во вторую подгруппу вошло 12 больных без лабораторных признаков СДП. Число больных РМЖ, свободных от инфекции и не имевших признаков СДП и сформировавших контрольную группу, составило 20 женщин. Объем кровопотери после хирургического вмешательства среди больных с признаками СДП составил в среднем 370мл, а у больных без признаков СДП и контрольной группы 290 мл и 280мл соответственно. Кратковременная и продолжительная лимфорея в первой группе составила 60% и 20%, а во второй и контрольной группах 33,3%, 8,3% и 35,0%, 10% соответственно.

Таким образом на основании сравнения частоты осложнений мастэктомии, отмеченных в этих подгруппах (объем кровопотери, длительность лимфореи и развитие умеренной иммуно-

депрессии), мы пришли к заключению о том, что на течение повышения частоты осложнений мастэктомии негативно влияло наличие у больных признаков СДП, а у больных, не имевших этих признаков, частота осложнений практически не отличалась от таковой в контрольной группе не инфицированных больных

Учитывая, что приведенные выше материалы были частично опубликованы в печати, наши заключения мы не отразили в выводах работы, а лишь приняли их во внимание при формировании нашего собственного суждения о возможном клиническом значении ВГС-инфекции.

Кроме того, были обобщены и проанализированы результаты нашего проспективного клинико-лабораторного наблюдения, посвященного исследованию вопроса о способности ВГС-инфекции у больных РМЖ выступать в роли фактора, ограничивающего возможности проведения противоопухолевого лечения и, в частности, ХТ.

В частности, в ходе наблюдения за инфицированными ВГС больными РМЖ III КС, которые получали ХТ по стандартной программе АР (доксорубин и паклитаксел) в 2008-2014 гг в НЦО, было оценено влияние инфекции на частоту и выраженность побочных токсических эффектов ХТ. При этом у 50 женщин имелся гиперферментемический вариант, а у 50 других - инаппарантный вариант течения ВГС-инфекции. В контрольной группе было 50 женщин с РМЖ, но без инфекции. Частота регистрации побочных эффектов ХТ у больных РМЖ отражена в таблице 4.

Из таблицы видно, что наличие у больных инфекции, протекающей в инаппаратной форме практически не влияло на частоту и выраженность большинства побочных токсических проявлений ХТ. В то же время при наличии у этих больных гиперферментемической формы инфекции отмечалось учащение и усугубление таких проявлений побочного действия ХТ, как тошнота, диарея, стоматит, а также повышение активности АЛАТ и АсАТ и уровня БР в крови.

Таблица 4

Частота регистрации побочных эффектов ХТ у больных РМЖ с иннапаратной и гиперферментемической формами инфекции

Побочные эффекты	Инн. Ф.	ГипФ. Ф.	Контроль
Гипорексия	-	2,0%	-
Тошнота	2,0%	10,0%	2,0%
Рвота	-	2,0%	-
Диарея	10,0%	30,0%	14,0%
Стоматит	16,0%	34,0%	18,0%
Повышение БР	2,0%	8,0%	1,0%
Повышение АЛАТ	12,0%	32,0%	11,0%
Повышение АсАТ	8,0%	18,0%	6,0%
Гиперкреатинемия	2,0%	10,0%	3,0%
Протеинурия	2,0%	4,0%	1,0%

На основании этих результатов мы пришли к заключению о том, что важнейшим фактором, предопределяющим возрастание риска развития токсических эффектов ХТ у больных с ВГС-инфекций являлось наличие у них лабораторных признаков СДП.

Поэтому выявление у больных РМЖ ВГС-инфекции, само по себе, не должно рассматриваться как противопоказание к проведению лечения или даже как указание на необходимость ограничения возможностей применения ХТ. Выявление ВГС-инфекции (точнее антител к ВГС) у больных РМЖ должно побуждать врача лишь к выделению таких больных в особый клинической контингент, нуждающийся в более детальном лабораторном обследовании, позволяющим выяснить наличие или отсутствие у этих больных признаков СДП и вирусемии.

**ТАКТИКА ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
С СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ВГС-ИНФЕКЦИЕЙ**

Если общая стратегия лечения больных РМЖ с ВГС-инфекцией не отличается от таковой при лечении всех других больных РМЖ, то тактика проведения противоопухолевого лечения таким

больным имеет определенные особенности и должна строиться дифференцированно, в зависимости, от результатов углубленного лабораторного обследования больных.

Для обеспечения такого подхода мы, судя по результатам наших наблюдений, среди обследованных нами серопозитивных (имевших anti-HCV) больных РМЖ с субклинической ВГС-инфекцией выявились 3 неравные по численности категории лиц: 1) не имевшие в крови ни РНК ВГС, ни признаков СДП; 2) имевшие в крови РНК ВГС, но не имевших признаков СДП и 3) имевшие в крови как РНК ВГС, так и признаки СДП. Мы также приняли и то, что среди таких больных могли быть и лица с манифестной формой инфекции, имевшие клинико-инструментальные признаки гепатита (в нашем наблюдении таковыми мы считали лиц с гиперферментемической формой инфекции) - их мы выделили в 4-ю категорию. Эти категории сведены в таблицу 5, в которой отмечена и определенная нами частота регистрации лиц из этих групп.

Таблица 5

Клинические категории больных РМЖ, серопозитивных в отношении ВГС, учитываемые при использовании алгоритма лечения

Клинические категории	Наличие anti-HCV	Наличие РНК ВГС	Признаки СДП	Клинические признаки	Частота регистрации (%)
1-я категория	+	-	-	-	5%
2-я категория	+	+	-	-	45%
3-я категория	+	+	+	-	44%
4-я категория	+	+	+	+	менее 1%

Очевидно, что у больных с субклинической формой ВГС-инфекции вопрос о назначении лечения требует дифференцированного подхода и зависит от результатов исследования крови. Так, ясно, что больные из 1-й категории, будучи фактически свободными от инфекции, могут получать противоопухолевое лечение без каких либо ограничений. Больные из 2-й категории, как не имеющие признаков СДП, повышающих риск усиления побочного действия терапии, также могут получать необходимое лечение, но при условии более тщательного мониторинга функции печени. При этом, существенно, что больные из 1-й и 2-й категории вместе составляли половину всех серопозитивных пациентов.

Вопрос о назначении лечения 3-й категории лиц должен решаться с учетом того, что наличие СДП повышает риск появления побочных эффектов лечения и должно считаться противопоказанием к ХТ. Значимость такого противопоказания возрастала по мере увеличения выраженности признаков СДП и, главное, концентрации билирубина.

И, наконец, у больных из 4-й категории, имеющих явные клиничко-инструментальные симптомы гепатита и, в том числе, признаки СДП, противоопухолевое лечение, назначаемое даже по прямым показаниям, из-за реальной угрозы развития печеночной недостаточности, всегда должно откладываться до полного восстановления функций печени.

СРЕДСТВА И ТАКТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРМЖ

Мы полагали, что устранив СДП, можно ослабить побочное действие ХТ и, тем самым расширить возможности лечения больных с ВГС-инфекцией. Поскольку причиной СДП у таких больных является инфекция, мы считали, что для предотвращения последствий инфекции у онкологических больных можно использовать противовирусную терапию (ПВТ).

Поскольку еще недавнего для лечения ХГС широко использовались препараты интерферона (ИФН), применяемые и в онко-

логии, первоначально мы обобщили данные о побочных действиях ИФН и ПЭГ-ИФН, полученные в ходе ранее проведенного наблюдения за группой 27 больных (с 2009 по 2015 гг. в ходе 3-х месячного наблюдения) РМЖ с ВГС -инфекцией, получивших ПВТ в форме инъекций ИФН. Оказалось, что «ранние» токсические эффекты отмечались не менее, чем у половины больных, а «поздние» эффекты - не менее, чем у 10% больных. При этом, существенное различие между больными, получавшими натуральные и пегилированные препараты ИФН, отсутствовало (табл. 6).

Более привлекательными при лечении ХГС у онкологических больных оказались таблетированные препараты с прямым противовирусным действием, применение которых началось в 2015 г. Это обстоятельство побудило нас принять участие в клинико-лабораторном наблюдении, проведенном для оценки эффективности и переносимости ПВТ такими препаратами. За период 2016-2018 гг под наблюдением находилось 28 больных РМЖ, ранее получивших противоопухолевое лечение в НЦО и после него получивших на протяжении 12 недель ПВТ с использованием препаратов "софосбувир" и "даклатасвир".

Таблица 6

Частота регистрации «поздних» признаков побочного действия ИФН и ПЭГ-ИФН у получивших лечение больных РМЖ с ХГС

«Поздние» признаки Побочного действия лекарственных препаратов ИФН	Частота регистрации:	
	а-ИФН (n=19)	ПЭГ-ИФН (n=8)
Анемия	5,3%	–
Лейкоцитопения	15,8%	12,5%
Тромбоцитопения	10,5%	12,5%
Гипорексия	5,3%	2,5%
Признаки депрессии	2,0%	2,5%

По завершении ПВТ у всех больных вирусная нагрузка отсутствовала, т.е. был получен полный терапевтический эффект. При этом, ни

у одной из пациенток не были отмечены какие-либо клинически существенные признаки побочного действия препаратов.

Это означало, что данный подход к лечению ХГС у больных РМЖ позволил не только получить максимальный терапевтический эффект, но и не сопровождалось проявлениями побочных действий. Из этого следовало, что применение современных препаратов для лечения ХГС у онкологических больных имело заметные преимущества по сравнению с программами, включающими препараты ИФН.

Итак, при лечении ХГС у больных РМЖ, имеющим показания к ПВТ, предпочтение следует отдавать таблетированным противовирусным препаратам, обладающих наибольшей эффективностью и отличающиеся лучшей переносимостью больными.

Учитывая полученные нами данные о том, что ВГС-инфекций у больных РМЖ, протекающая в инаппарантной форме не играет существенной отрицательной прогностической роли, следует считать, что выявление такой инфекции не является поводом для немедленного проведения больным ПВТ, которая может быть как отсрочена до завершения противоопухолевого лечения, так и по усмотрению врача проведена одновременно с этим лечением. При этом, вопрос о назначении таким больным гепатотропных препаратов должен решаться в каждом конкретном случае.

ВЫВОДЫ

1. Серологическое исследование крови находившихся в клинике больных раком молочной железы (РМЖ) вновь подтвердило тот факт, что у части из них была выявлена инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС). В частности, частота выявления в их крови антител к ВГС (anti-HCV) в несколько раз превышала частоту выявления этих же антител у здоровых взрослых жителей страны [7,28].

2. Частота выявления anti-HCV у больных РМЖ росла по мере увеличения клинической стадии заболевания, а развитие ВГС-инфекции у этих больных характеризовалось абсолютным

преобладанием субклинических форм течения. Все это позволяло считать больных РМЖ самостоятельной группой лиц с высоким риском инфицирования, формируемой в период пребывания этих больных в онкологической клинике [16].

3. Группа серопозитивных в отношении ВГС больных РМЖ включала как лиц с более редко отмечавшейся репродуктивной, так и лиц с более частой персистентной ВГС-инфекцией. Кроме того, эта группа была гетерогенной по составу в отношении вариантов течения этой инфекции. Будучи субклинической, эта инфекция протекала в одном из 4 патогенетических вариантов, однако более, чем в 90% случаев регистрировались инаппарантный и гиперферментемический варианты, не сопровождавшиеся повышением уровня билирубина в крови [2, 23].

4. Даже субклинически протекающая ВГС-инфекция у больных РМЖ имела конкретное клиническое значение. Так, ее наличие прямо коррелировало с сокращением 5-ти летней выживаемости больных РМЖ III клинической стадией, частотой некоторых осложнений хирургических операций и частотой регистрации побочных эффектов химиотерапии и лучевых реакций, развивавшихся после ЛТ [34].

5. Решение вопроса о проведении противоопухолевого лечения больным РМЖ с ВГС-инфекцией требует дифференцированного подхода и учета результатов определения у больных не только активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в крови [17, 26, 29, 31].

6. Больным РМЖ с текущей ВГС-инфекцией, имеющим показания к противовирусной терапии, могут быть назначены как препараты альфа-интерферонов, так и препараты таблетированных противовирусных препаратов прямого действия. При этом, предпочтение может быть отдано последним в силу большей эффективности терапии, меньшей частотой побочных действий и лучшей переносимости больными [6, 20, 27].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая эпидемиологическую опасность для находящихся в онкологическом стационаре больных и медицинского персонала больных РМЖ с ВГС-инфекцией, а также потенциальную способность этой инфекции оказывать неблагоприятное влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения РМЖ и побочные токсические проявления химиотерапии, следует признать, что своевременное выявление таких больных РМЖ и выделение их в особую клиническую группу, вне зависимости от наличия у них клинических признаков дисфункции печени (т.е., вирусного гепатита) является важной клинической задачей.

2. Все больные РМЖ при поступлении в стационар должны проходить серологическое обследование для выявления в их крови антител к ВГС (anti-HCV).

Такие больные должны проходить обязательное биохимическое обследование для выявления лиц с повышенной концентрацией билирубина и, в первую очередь, активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ и др.) и обязательному вирусологическому (молекулярно-генетическому) обследованию для выявления у них в крови РНК ВГС, т.е. самого ВГС.

3. С целью максимальной индивидуализации подходов к ведению и лечению таких больных РМЖ в зависимости от результатов указанных лабораторных исследований все серопозитивные в отношении ВГС больные РМЖ должны быть отнесены к одной из 4-х клинических категорий:

Первая категория—больные, не имеющие клинических признаков дисфункции печени, но имеющие в крови только anti-HCV (без присутствия в ней РНК ВГС) и нормальные биохимические показатели крови.

Вторая категория— больные, не имеющие клинических признаков дисфункции печени и лабораторных признаков СДП, но имеющие в крови как anti-HCV и РНК ВГС

Третья категория— больные, не имеющие клинических признаков дисфункции печени, но имеющие в крови как anti-HCV и РНК ВГС и лабораторных признаков СДП.

Четвертая категория—больные с клиническими признаками дисфункции печени, в крови которых обнаруживаются anti-HCV, РНК ВГС и повышение концентрации билирубина или активности «печеночных» ферментов.

4. В основу тактики противоопухолевого лечения больных РМЖ с ВГС-инфекцией должен быть положен принцип индивидуализации, основанный на оценке предполагаемых, с одной стороны, перспективы эффективности планируемого лечения, а с другой стороны, степень риска развития осложнений и побочных эффектов такого лечения.

Больные из 1-й категории считаются лицами, свободными от ВГС-инфекции и потому в проведении ПВТ не нуждаются. Противоопухолевое лечение они могут получать без каких-либо ограничений, связанных с инфекцией. Эти больные в проведении ПВТ не нуждаются.

Больные из 2-й категории, не имеющие лабораторных признаков СДП, могут получать противоопухолевое лечение в полном объеме, но с условием регулярного мониторинга состояния печени. При наличии показаний эти больные могут получать и ПВТ.

Больные из 3-й категории, имеющие лабораторные признаки СДП, отличаются повышенным риском развития побочных эффектов лечения и поэтому могут получать такое лечение лишь в особых ситуациях - после соотнесения шансов получить ожидаемый лечебный эффект и степени риска возможных осложнений. Лечение проводится только при условии постоянного тщательного мониторинга состояния печени. При наличии показаний эти больные могут получать и ПВТ.

Больным из 4-й категории, имеющие клинико-инструментальные признаки гепатита, противоопухолевое лечение противопоказано из-за серьезного риска развития печеночной недостаточности. Решение вопроса о их лечении должно откладываться до появления отчетливых клинико-лабораторных и лабораторных признаков восстановления функций печени. Этим больным может проводиться и ПВТ.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рагимзаде, С.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита С среди женщин, больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане/ С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, -2014. N.3, -с.16-18

2. Зейналов, Р.С.Клинико-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. / Р.С.Зейналов, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова. // Биомедицина, -2014. N.4, -с.15-17

3. Мамедова, Т.Н. Формы и варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы разных клинических стадий. / Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, М.К.Мамедов // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, -2015. N.1, -s.29-42

4. Мамедов, М.К. Негативное влияние хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на эволюцию рака молочной железы и перспективы его лекарственного ослабления. / М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, Р.С.Зейналов, Т.Н.Мамедова // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, 2015. N.2.-s.75-79;

5. Рагимзаде, С.Э. О хирургическом аспекте клинического значения инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железы. / С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, 2016, N.3, с.24-25

6. Мамедов, М.К.Характеристика побочного действия препаратов интерферона при лечении гепатита С у больных раком молочной железы. / М.К.Мамедов, С.Р.Гиясбейли, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*, -2016. N.4, -s.36-38

7. Мамедов, М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. / М.К.Мамедов, А.А.Рагимов, Т.Н.Мамедова // Медицинские новости (Минск), - 2016. N.1, - с.70-72

8. Мамедов, М.К., Рагимзаде, С.Э., Мамедова, Т.Н. О возможности применения пероральных противовирусных препара-

тов для лечения гепатита С у больных раком молочной железы. / Ümummilli liderin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, - Bakı, - 2016, - s.68-69

9. Мамедова, Т.Н., Джавадзаде, С.Н., Мамедов, М.К. Больные раком молочной железы, как ныне существующая группа лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусом гепатита С. / V.Y.Axundovun 100 illik yubiliyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları, -Bakı, -2016, -s.137

10. Рагимзаде, С.Э. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способный ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы. / С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2017. N.1, -s.107-110.

11. Мамедова, Т.Н. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, Р.С.Зейналов, С.Р. Гиясбейли, М.К.Мамедов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2017. N.3, -s.30-33.

12. Исаев, И.Г. О влиянии субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, на лучевые реакции у больных раком молочной железы. /И.Г.Исаев, С.А.Алиева, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Биомедицина, -2017 N.3, -с.17-20

13. Алиев, Д.А. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, И.Г.Исаев, С.Э.Рагимзаде, Т.Н. Мамедова. // Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2017. N.4, -s.10-15

14. Алиев, Д.А. Хронический вирусный гепатит С с позиций современной клинической онкологии. / Д.А.Алиев, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова, Ю.А.Ахмедов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2017. N.4, -s.3-8

15. Мамедов, М.К. О механизмах реализации негативного влияния хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на течение и прогноз рака молочной железы.

/ М.К.Мамедов, С.Э Рагимзаде., Т.Н. Мамедова // Медицинские новости (Минск), -2017. N.9, -с.50-52

16. Мамедов, М.К. Специфические маркеры инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы, живущих в Азербайджане. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов // Медицинские новости Грузии, -2017. N.9, -с.55-58

17. Алиев, Д.А. Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Семейная медицина, (Киев), -2017. N.6, -с.29-33

18. Мамедова, Т.Н., Рагимзаде, С.Э. Патогенетические особенности развития инфекции, вызванной вирусом гепатита С у больных раком молочной железщы./ Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezləri. -Баку, -2017. -s.22

19. Мамедов, М.К., Мамедова, Т.Н., Рагимзаде С.Э. Больные раком молочной железы, как группа лиц с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С./Мат-лы 11-го съезда всероссийского общ-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов "Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения". - Москва, - 16-17 ноября 2017. Под ред. А.Ю.Поповой. СПб: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л.Пастера, -2017, -с.309

20. Мамедова, Т.Н. Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. / Т.Н.Мамедова, С.Э.Рагимзаде, А.А.Рагимов, и др. //Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2018. N.2, -s.24-26

21. Мамедова, Т.Н. Вирусологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты изучения вирусного гепатита С у больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2018, N1, s.74-77

22.Мамедова, Т.Н. Клинико-патофизиологические, иммунологические и терапевтические аспекты изучения вирусного гепатита

С у больных раком молочной железы. / Мамедова Т.Н., М.К.Мамедов //Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2018. N.2, -s. 17-21

23. Мамедов, М.К. Особенности развития и клиническо-патогенетические варианты течения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у больных раком молочной железы. / М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, С.Э. Рагимзаде // Здоровье женщины (Киев), -2018. N.1, -с.34-36

24. Мамедова, Т.Н., Рагимзаде, С.Э., Ахмедов, Ю.А., Мамедов, М.К. Эпидемиологическое значение инфекций, вызванных вирусом гепатита В и вирусом гепатита С у больных раком молочной железы и лимфомами. / Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezləri. -Баку, -2018, -s.29

25. Ахмедов, Ю.А. Клинические аспекты изучения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у онкологических больных. / Ю.А.Ахмедов, Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов //Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2019. N.1, -s.46-47

26. Мамедова, Т.Н. Об алгоритме противоопухолевого лечения больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2019. N.1, - s.90-92;

27.Мамедова, Т.Н. Противовирусная терапия в лечении больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С и алгоритм ее применения. / Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов // Биомедицина, - 2019. N.1, -s.9-15

28. Мамедова, Т.Н. Вирусный гепатит С у больных раком молочной железы: вирусологические и эпидемиологические аспекты.//Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, - 2019. N.2, - s.41-46

29. Алиев, Д.А. Возможность оптимизации тактики лечения онкологических больных, инфицированных вирусом гепатита С. / Д.А.Алиев, М.К.Мамедов, С.Э.Рагимзаде, Т.Н.Мамедова // Врач аспирант, - 2019. N.6, -с.31-39

30. Мамедов, М.К. Перспективы исследования онкологических аспектов инфекции, вызванной вирусом гепатита С. /

М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, Ю.А.Ахмедов // Российский онкологический Ж., -2019. N.4, - с.38-44

31. Məmmədova, T.N. Süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrdə C virus hepatiti: Terapevtik aspektləri / T.N.Məmmədova, M.Q.Məmmədov // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, -2019. N.2, -s.21-24

32. Мамедова, Т.Н. Вирусный гепатит С у больных раком молочной железы: патогенетические и клинические аспекты. // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, -2019. N.3, -s.72-75

33. Мамедова, Т.Н. Общая стратегия лечения больных раком молочной железы, инфицированных вирусом гепатита С. / Milli Dirçəliş gününə həsr olunmuş Milli Onkologiya Mərkəzinin gənc alim və mütəxəssislərin elmi-praktiki konfransının tezisləri. - Bakı, -2019, - s.15

34. Мамедова, Т.Н. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности лечения больных раком молочной железы. / Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов // Медицинский Ж.(Минск), -2020. N.1, - с.87-94

35. Metodik Tövsiyə: Əliyev, C.Ə., İsayev, İ.H., Məmmədov, M.Q., Qiyasbəyli, S.R., Rəhim-zadə, S.E., Zeynalov, R.S., Xələfova, T.N., Rəhimov, A.A, Məmmədova, T.N., Əhmədov, Y.A. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С в онкологической клинике: стратегия и тактика диагностики и лечения инфицированных больных". Metodik Tövsiyə, Bakı, 2020. 53 s.

Список условных сокращений:

РМЖ – рак молочной железы

ГС – гепатит С

ВГС – вирус гепатита С

ВГВ – вирус гепатита В

ХТ – химиотерапия

ЛТ – лучевая терапия

ЗО – злокачественная опухоль

ХГС – хронический гепатит С

ИФН – альфа-интерферон

ИФМ – иммуноферментный метод

ПВТ – противовирусная терапия

АлАТ – аланин-аминотрансфераза

АсАТ – аспарат-аминотрансферазы

Защита диссертации состоится _____ 2021 года
в _____ на заседании Диссертационного совета FD 1.02
действующей на базе Национального центра онкологии Мини-
стерства здравоохранения Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1122, г.Баку, ул. Г.Зардаби 79В

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Националь-
ного центра онкологии Министерства здравоохранения
Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на
официальном сайте aak.gov.az

Автореферат разослан _____ 2021 г.
по соответствующим адресам _____

Подписано в печать: 05.11.2021

Формат бумаги: 60x84^{1/16}

Объём: 39 256

Тираж: 70