

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 üzrə elmlər doktoru, professor
A.R.Əliyev, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent
İ.H.İsayev, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Ə.X.Kərimov, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
S.R.Qiyasbəyli, tibb üzrə elmlər doktoru, dosent
F.Ə.Mərdanlı, tibb üzrə elmlər doktoru, professor
Ə.Ə.Soltanov, tibb üzrə elmlər 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.Mardanlı, professor, Ph.D., Sc.D.
A.A.Soltanov, Ph.D., Sc.D.
R.A.Huseynova, Ph.D.
R.S.Zeynalov, Ph.D.

Executive secretary of the journal
K.K.Nurubeyli

JURNAL 1995-Cİ İLDƏ YARADILIB

ISSN 2413-0044

Redaksiyanın ünvanı:
370011, Bakı şəh.,
H.Zərdabi küç., 79 B.

Korrektor: Ş. Ş. Əliyeva
Dizayner: K. Ə. Məcidov

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

Jurnalın elektron versiyası Milli Onkologiya
Mərkəzinin rəsmi saytında yerləşdirilib:
www.mom.gov.az

2'17

Çapa imzalanmışdır 14.08.2017.
Kağız formatı 60x84 1/8. Fiziki ç.v. 16
Sifariş № 184. Tiraj 100



mətbəəsində çap edilmişdir.

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

İCMALLAR

- Ф.А. Гулиев, Э.Ш. Халилов*
6 **Факторы прогнозирования риска рецидивирования и прогрессирования почечно-клеточного рака после радикальной нефрэктомии**

ORİJİNAL MƏQALƏLƏR

- C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.A.Nəcəfov, S.E.Rəhimzadə, S.S.Qurbanov, L.A.Məcidova, Ş.Ş.Osmanov, Z.M.Həsənova, Ş.R.Əliyeva, X.Ü.Salmanova, R.R.Soltanova, A.E.Abbasov, C.Q.Qəribov*
13 **Süd vəzi xərcənginin risk qrupundan olan xəstələrin kompleks müalicəsində adyuvant radioterapiyanın nəticələri**

- C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimzadə, E.B.Mansurov, L.Ə.Məlikova*
20 **Süd vəzi xərcənginin erkən və yayılmış mərhələlərində klassik və yeni markerlərin rolu**

- И.А.Гасанов, Р.М. Заманов*
25 **Корреляция иммуногистохимической экспрессии некоторых интерлейкинов и их рецепторов с гистологическим типом опухоли у больных латентным раком щитовидной железы**

- E.M. Sadıqov, Y.T Əfəndiyev*
29 **Böyük tüpürçək vəzlərinin radioloji diaqnostikasında patoloji hallar və səhvlər**

- Н.Г.Кулиева, А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Ш.Ш.Османов, Р.Р. Казиева, Г.Г.Насирова*
35 **Прогностическая значимость некоторых клинических показателей при комбинированном лечении больных раком прямой кишки**

- N.Z.Süleyman, Y.Z.Qurbanov, Z.M.Süleymanov, İ.Ə. Həsənov, H.K.Muradov, M.S.Novruzova*
39 **Terapevtik profilli xəstəxana şəraitində aşkara çıxarılan kolorektal törəmələr, xərcəng və xərcəngönü vəziyyətlər**

- Г.А Алескерова, Р.С.Исмаил-заде, Н.А.Ахадова, А.А.Насирли*
44 **Оценка токсичности лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC BFM 2002**

- N.Qıbləliyeva*
49 **Epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin müasir üsullarla diaqnostikası**

- A.A.Nuriyeva*
54 **Müasir dövrdə fetal kütlənin sentil səciyyələri**

- M.K.Mamedov, T.H.Mamedova, Ю.А.Ахмедов*
58 **Хронический вирусный гепатит С, как фактор, формирующий приобретенную предрасположенность к внепеченочным злокачественным опухолям**

- P.O. Bəglərov, M.P.Kuliyev*
62 **Уровень и соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в крови детей с IGA нефропатией**

QISA MƏLUMATLAR

- Д.А. Алиев, Ф.А. Марданлы, Р.А.Гусейнова, Ф.А.Новрузов, Э.Л.Мехти, Л.М.Ибишова*
66 **Заболееваемость злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2016 году**

- A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.R.Qazıyeva, G.R.Nası*
70 **2013-2017-ci illər ərzində birincili qeyri-operabel və metastatik şişlərdə aparılan stereotaktik şüa müalicəsinin nəticələrinin təhlili**

- Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əskərov, Y.R.Əliyarov, R.S.Zeynalov*
72 **Enən və rektosigmoid bağırsağ xərçənginin ətraf orqanlara invaziyası zamanı cərrahiyyə müalicəsinin taktikasının seçimi**
- И.А.Багиров*
75 **Зависимость выживаемости больных острым лимфобластным лейкозом от возраста**
- Ф.Р. Мамедов*
79 **Результаты нейровизуализации патологии сонных артерий**
- Л.П. Халафова, Р.С. Исмаил-заде, З. В. Имангулиева, Н.Х. Алиева, Н.А. Бабаева, Н.А. Ахадова, А.О. Гулиева, Ю.Н. Мамедов, Н.А. Мамедова, А.А. Агаева*
83 **Дефицит витамина Д – причина или следствие развития опухоли?**
- Л.Т.Расулова, С.А.Гусейнова*
85 **Факторы перинатального риска у матерей новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития**
- V.A.Dadaşova*
88 **Ağciyər xərçənginin rentgenoqrafik semiotikası və müqayisəli xarakteristikası**
- A.Səfiyeva, M.C.Avunduk, N. Bayramov*
91 **Kolorektal iltihabi poliplərdə CD 133 həssaslığı**
- Ш.А. Алыев*
94 **Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия**
- A.Ə.Kərimov, F.T.Xəlilova*
98 **Həqiqi polisitemiyanın latent formasının diaqnostikasına dair**
- Д.А.Зейналлы*
101 **Эпидемиологические особенности саркомы костей и мягких тканей в аранском экономическом регионе Азербайджанской Республики**
- N.T. Həsənova, A.Y. Qazıyev*
104 **Anemiya ilə müşayiət olunan Hockin və qeyri-Hockin limfomalı xəstələrdə hematoloji göstəricilərin və dəmir metabolizmi markerlərinin diaqnostik dəyəri**

REVIEWS

- F. Guliyev, E.Khalilov*
6 **Factors predicting the risk of recurrence and progression of renal cell carcinoma after radical nephrectomy**

ORIGINAL ARTICLES

- J. Aliyev, R.Jafarov, T.Najafov, S. Rahimzade, S.Gurbanov, L.Majidova, Sh.Osmanov, Z.Hasanova, Sh. Aliyeva, X. Salmanova, R. Soltanova, A. Abbasov, C.Garibov*
13 **The results of adjuvant radiation therapy in the complex treatment of the rise group breast cancer is**
- J.Aliyev, S.Rahimzade, E.Mansurov, L.Melikova*
20 **Role of the new and classic markers in early and advance breast cancer stages**
- İ.Hasanov, R.Zamanov*
25 **Correlation of immunohistochemical expression of some interleukins and their receptors with the histological type of tumor in patients with latent thyroid**
- E. Sadigov, Y. Efendiyev*
29 **Pathologic conditions and pitfalls in diagnostic radiology of major salivary glands**
- N.Guliyeva, A.Abdullayev, N.Askerov, Sh.Osmanov, R.Kaziyeva, G.Nasirova*
35 **Prognostic significance of some clinical indicators in combined treatment of patients with rectal cancer**
- N.Suleyman, Y.Gurbanov, Z.Suleymanov, İ.Hasanov, H.Muradov, M.Novruzova*
39 **Colorectal neoplasms, cancer and precancerous conditions revealed in a hospital of the therapeutic profile**
- G. Aleskerova, R. Ismail-zade, N. Akhadova,, A.Nasirli*
44 **Toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia according to treatment protocol ALL IC BFM 2002**
- N.Gibleliyeva*
49 **Differential diagnosis of epithelial ovarian TUMORS**
- A. Nureyeva*
54 **Tsentilny characteristics of mass of a fetus in the modern period**
- M.Mamedov, T.Mamedova, Y.Akhmedov*
58 **Chronic viral hepatitis C as a factor forming the acquired predisposition to extrahepatic malignant tumors**
- R.Baylarov, M.Guliyev*
62 **The level and ratio of pro-and anti-inflammatory cytokines in the blood in children with IGA nephropathy**
- ## BRIEF COMMUNICATIONS
- J. Aliyev, F. Mardanli, R. Huseynova, F. Novruzov, E. Mehti, L. Ibishova*
66 **The morbidity of malignant tumors in the Republic of Azerbaijan in 2016**
- A.Aliyev, K.Kazimov, R.Kaziyeva, G.Haji*
70 **The analysis of the results of stereotactic radiation therapy in inoperable primary and oligometastatic tumors treated during 2013-2017 years**

- A.Karimov, N.Asgarov, Y.Aliyarov, R.Zeynalov*
72 **Choice of treatment management for local advanced cancer of colon descendes, sigmoid colon and rectosigmoid junction with invasion of surrounding structures**
- I.Bagirov*
75 **Dependence of survival rate among patients with acute lymphoblastic leukemia on age**
- F.Mammedov*
79 **The results of neuroimaging pathology of carotid arteries**
- L.Khalafova, R.Ismailzade, Z.Imanguliyeva, N.Aliyeva, N.Babayeva, N.Axadova, A.Guliyeva, Y.Mammadov, N.Mammadova, A.Agayeva*
83 **Vitamin D deficiency- cause or consequence of tumor's development**
- L.Rasulova, S.Huseynova*
85 **Perinatal risk factors in mothers of newborn children with iugr**
- V. Dadashova, G.Ahmadova*
88 **Radiography semiotics of lung cancer and comparative characteristics**
- A.Safiyeva, M.Avunduk, N. Bayramov*
91 **CD133 sensitivity in colorectal inflammatory polyps**
- Sh.Aliyev*
94 **Laparoscopic surgery for endometrial cancer**
- A.Kerimov, F.Khalilova*
98 **To the matter on diagnosis of the latent polycythemia vera**
- D.Zeynalli*
101 **Epidemiological features of sarcoma of bones and soft tissues in the aran economic region of the Republic of Azerbaijan**
- N. Gasanova , A.Gaziyev*
104 **Diagnostic value of hematological parameters and markers of iron metabolism in anemia patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas**

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

Ф.А. Гулиев, Э.Ш. Халилов
Национальный центр онкологии, г. Баку

FACTORS PREDICTING THE RISK OF RECURRENCE AND PROGRESSION OF RENAL CELL CARCINOMA AFTER RADICAL NEPHRECTOMY

F. Guliyev, E. Khalilov

We conducted a literature review of models predicting recurrence and progression of the disease after radical nephrectomy, which have found wide application nowadays, and also compare their C-index of consistency, which allows to evaluate the effectiveness of nomograms in practice.

Key words: renal cell cancer, radical nephrectomy, nomograms, prognosis

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенной гистологической формой опухолей почек (75-80%) [1]. В Европе ежегодно регистрируется около 20 000 новых случаев заболевания [2]. Смертность от прогрессирования ПКР занимает третью позицию в структуре опухолей мочеполовой системы и составляет около 13 000 случаев с тенденцией к увеличению показателя на 2-3% в год [2]. Поскольку заболевания почек в большинстве случаев бессимптомны на ранних стадиях, у 20-30% пациентов на момент обращения в клинику диагностируется метастатическая болезнь, что влечет за собой высокие показатели смертности [3]. Пятилетняя выживаемость пациентов ПКР с отдаленными метастазами составляет менее 12% [4]. Высокий уровень смертности от ПКР обусловлен отсутствием подтвержденных и эффективных терапевтических вариантов долгосрочного контроля над опухолями.

Трудность в разработке нового метода лечения для ПКР заключается в его устойчивости к лучевой терапии, химиотерапии и иммунотерапии, внутри- и межъядерной гетерогенности и гетеротипическим характеристикам плеоморфной гистологии ПКР [5]. Рандомизированное исследование, проведенное в начале 1980-х годов, сравнивающее адъювантную лучевую терапию после нефрэктомии с наблюдением, не привело к пользе от лучевой терапии, при этом значительно увеличив осложнения после лечения [6].

Несмотря на то, что хирургическое вмешательство считается наиболее эффективным методом лечения пациентов раком почки - РП, в 20-40% случаях эти пациенты будут иметь местный рецидив после радикальной нефрэктомии - РН [7].

Медиана времени с момента диагностирования местного рецидива до смерти составляет 21 месяц, а

показатель 5 летней выживаемости - от 0 до 69% и зависит от факторов риска рецидивирования [8].

Очевидно, что у определенной подгруппы больных РП проведение хирургического лечения не только будет неэффективно в связи с развитием рецидивирования и прогрессирования, но и несет в себе риск развития осложнений после операции. Высокий процент случаев рецидивирования после РН определяет необходимость оптимизации показаний к хирургическому лечению для достижения наилучших показателей выживаемости.

Модели прогнозирования рецидивирования и прогрессирования на основании до- и послеоперационных факторов, позволит распределить пациентов на группы риска, что предоставит пациенту и хирургу более точную информацию об отдаленных результатах хирургического лечения и необходимости дополнительных воздействий, что может повлиять на выбор метода лечения данной патологии, а также позволит оптимизировать показания к адъювантной терапии после нефрэктомии и индивидуализировать интенсивность контрольного обследования.

Нами проведен сравнительный обзор моделей прогнозирования безрецидивной, раково-специфической и общей выживаемости после РН в зависимости от значения С-индекса. Характеристики номограмм приставлены в виде нижеуказанной таблицы.

Разработанная в 2001 г. Kattan M. [9] и модифицированная в 2005 г. Sorbellini M. [10], послеоперационная номограмма прогнозирования риска рецидивирования, исторически считается одним из первых моделей, которая нашла широкое применение во многих клиниках мира. Данное проспективное исследование, выполненное на базе Мемориального Ракового Центра Слоун-Кеттеринга - MSKCC,

Таблица. Характеристики номограмм широко применяемых в наши дни

Исследование: номограммы	N	Статус метастаза	Прогностические факторы	БРВ	РСВ	ОВ
Yaşcioglu et al. (2001) [49]	296	M0	Размер опухоли, клиническое проявление (симптомы/без симптомов)	0.651	0.629	0.589
Kattan et al. (2001) [9]; MSKCC	701	M0	Стадия, размер опухоли, клиническое проявление, некроз и васкулярная инвазия, степень дифференциации	0.807	0.771	0.706
Frank et al. (2002) [17]; SSIGN	1,801	M0 (n=1,516), M1 (n= 285)	TNM стадия, размер опухоли ($\leq 5 / > 5$ cm), класс Фурмана, некроз	0.819	0.84 0.88	
Zisman et al. (2001) [27]; UISS	804	M0 (n=468), M1 (n=346)	TNM стадия, класс Фурмана, ECOG PS		0.79–0.84	0.76–0.86 0.64–0.77
Leibovich et al. (2003) (Mayo Clinic) [31]	1,670	M0	pT, pN, размер опухоли ($\leq 10 / > 10$ cm), класс Фурмана, некроз		0.819	
Karakiewicz et al. (2007) [20]	2,546	M0(n=2,219), M1 (n=327)	TNM стадия, размер опухоли, класс Фурмана, клиническое проявление		0.86 0.76	
Heng et al. (2009) [45]	645	M1	Гемоглобин, ЛДГ, Са, нейтрофилы, тромбоциты, шкала Карновского, время с постановки диагноза до начала лечения			0.70–0.77
Byron et al. (2010) [50]; MSKCC	1.642	M0	Размер опухоли, TNM стадия, класс Фурмана, некроз и васкулярная инвазия, клиническое проявление		0.81	

включало результаты данных 701 пациента локализованным РП, перенесших РН в периоде с 1989 по 2002 гг. При медиане наблюдения 33 мес., выявлено 72 случая локального рецидивирования – 9.7%. Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 80,9% (95% ДИ: от 75,7 до 85,1%). Хотя клинически все пациенты имели локализованную форму РП (сT1-2), почти у 10% патоморфологически определялось местное распространение опухолевого процесса (pT3a-b). Патоморфологическая стадия, размер, степень дифференциации, наличие некроза и васкулярной инвазии опухоли, а также клиническое проявление (боль, гематурия), выявлены прогностическими факторами рецидивирования. Каждой прогностической переменной задано численное значение, суммарное число которой позволяет оценить 5-летнюю выживаемость до рецидивирования пациентов после РН. При внешней проверке С-индекс согласованности номограммы составил 0,82.

Исследование, опубликованное Cindolo L. и коллегами [11], установила высокую точность номограммы Каттана в предсказании рецидива после РН, в сравнении с остальными послеоперационными номограммами. Значение С-индекса номограммы, в данном европейском исследовании, составило 0,81(0,77-0,83). Более того, С-индексы для раково-специфической выживаемости - РСВ и общей выживаемости - ОВ в соответствии с номограммой Каттана составили 0,77 (0,74-0,79) и 0,71 (0,68-0,73), соответственно [12].

Основным ограничением номограммы Каттана в практике явилось возможность предсказания максимум 5-летнего периода прогрессирования, тогда как

вероятность рецидивирования при 10-летнем периоде наблюдения после РН может достигать 11% [13]. Согласно исследованию Adamy A. и коллег [14], пациенты с незначительными клиническими проявлениями и размером опухоли менее 7 см имеют более высокий риск позднего рецидивирования (спустя 5 лет после нефрэктомии), чем раннего. Кроме того, автор установил, что пациенты с поздними рецидивами, как правило, находятся в благоприятной группе риска MSKCC. Кроме того, факторами позднего рецидивирования после РН установлены пожилой возраст и высокий уровень С-реактивного белка на момент проведения оперативного вмешательства [15]. В исследовании Brookman-May S. и коллег [16] с вовлечением большой когорты больных (n=310) поздним рецидивом после РП, патоморфологическая лимфоваскулярная инвазия, значение Фурмана 3-4 и размер опухоли >pT1 установлены значимыми факторами рецидивирования.

Дальнейшие исследования в области изучения прогностических факторов, позволяющих предсказать РСВ пациентов локализованным и местно-распространенным РП после РН, привели к разработке одной из наиболее практически применяемой в настоящее время прогностической модели - SSIGN (Stage, Size, Grade, and Necrosis), разработанной Frank I. и коллегами [17] в клинике Mayo. Проанализированы данные 1801 пациента РП, перенесших РН в период с 1970 по 1998 год. При медиане наблюдения 9,7 лет - 1, 5 и 10-летняя РСВ составила 86,6, 68,7 и 60,0% соответственно. При многофакторном анализе: стадия заболевания (p<0,001), размер (p<0,001), степень дифференциации (p<0,001) и ги-

стологический некроз опухоли ($p < 0,001$) определены факторами прогрессирования РП. Установлено, что среднее время от начала лечения до смерти пациента от прогрессирования РП составляет 3,2 года. Конкордатный индекс модели соответствовал 0.84. Алгоритм SSIGN использован в 2006 году Ficarra V. и коллегами [18]. В итальянской серии из 388 пациентов С-индекс составил 0,88. Недавно, в клинике Майо, при распределении пациентов в соответствии со шкалой SSIGN, определена РСВ пациентов после РН: 1-, 5- и 10-летняя выживаемость варьировала в пределах 59.0-100%, 17.6-98.6% и 13.3-95.1% соответственно [19].

Хотя номограммы Каттана и SSIGN показали высокие значения С-индекса в прогнозировании рецидивирования, наибольшую популярность получила номограмма Karakiewicz P. и коллег [20]. При мультивариантном анализе результатов 2546 пациентов РП: стадия опухолевого процесса - TNM, возраст, наличие клинических симптомов, размер опухоли и класс Фурмана представлены статистически значимыми предикторами скорректированной выживаемости ($p \leq 0,01$). Канцер-специфическая выживаемость составила соответственно 74,2% (95% ДИ: 72,2-76,2%) и 67,2% (95% ДИ: 64,6-69,7%) при 5- и 10-летнем наблюдении после оперативного вмешательства. Данное исследование показало более высокий процент точности внешней валидации – 0.86, чем при номограммах Каттана и Сорбелини (0.74 и 0.82 соответственно). Высокий показатель валидации номограммы Каракевича в сравнении с Сорбелини, вероятнее всего, связано с более низким процентом пациентов с опухолью по классу Фурмана I (26.3% против 9.42%). Кроме того, номограмма Каракевича установила более высокую прогностическую точность в оценки РСВ, чем при применении интегрированной системы UISS ($p = 0,007$ при 2-летнем и $p = 0,02$ при 5-летнем РСВ, соответственно).

Нужно отметить, что основным недостатком вышеуказанных номограмм является отсутствие данных за хирургический статус края, который является важным фактором местного рецидивирования. Согласно исследованию Kwon E. и коллег [21], риск местного рецидивирования после РН напрямую связано со статусом хирургического края и прямо коррелирует со степенью дифференциации опухоли. Пациенты с высоким злокачественным потенциалом и положительным статусом края имели за период наблюдения рецидив в 8% случаях, тогда как в группе с низким потенциалом рецидив не выявлен. Аналогично, Bensalah K. и коллеги [22] сообщили о более высокой частоте рецидивов у пациентов с низкодифференцированным РП и положительными хирургическими краями. Хотя до сих пор остается спорным вопрос о взаимосвязи между хирургическим краем и размером опухоли, Yossepowitch O. и ряд авторов

[23,24] определили высокую частоту встречаемости положительных хирургических краев после РП у пациентов с опухолями малых размеров, не ассоциируемой с частотой локальных рецидивов. С другой стороны, Peucelon M. [25] и Ani I. [26] показали высокую частоту положительных хирургических краев у пациентов с размером опухоли более 7 см. и местной распространенностью патологической стадии.

Учитывая, что ни все пациенты с рецидивом будут в последующем иметь прогрессирования заболевания и, следовательно, получают выгоду от проведения хирургического лечения, знание факторов общей выживаемости пациентов с/без метастатической болезнью, считается важным. В 2001 году Zisman A. и коллеги [27] опубликовали результаты ОВ 661 пациента РП, перенесших РН в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе (UCLA - University of California Los Angeles integrated staging system). Пациенты были распределены на 5 различных категорий в зависимости от шкалы оценки общего состояния онкологического больного (ECOG - Scale of Performance Status), разработанной Восточной онкологической группой, значения Фурмана и патологической стадии согласно TNM версии 1997 года. Общая 5-летняя выживаемость составила 95% в I, 67% - во II, 39% - в III, 23% в IV и 0% - в V группе. Применение интегрированной системы UISS (UCLA Integrated Staging System) на 468 пациентах РП без наличия метастазов и 346 пациентах с метастатическим РП идентифицировала 3 группы риска прогрессирования и смертности [28]. Пациенты с неметастатическим РП имели 5-летнюю ОВ и РСВ 83,8 и 91,1% в низкой, 71,9 и 80,4% в промежуточной и 44 и 54,7% в группе высокого риска, соответственно. У пациентов с метастатическим РП 2-летняя ОВ и РСВ составила 63 и 65% в низкой, 40,5 и 40,9% - промежуточной и 10,1 и 10,5% высокой группе риска, соответственно. Алгоритмы UCLA, применимые в 2003 году Nan K. и коллегами [29] на пациентах неметастатическим РП, получивших лечения в 3 крупных центрах: медицинского центра Неймегена (Нидерланды), Онкологического центра им. М. Д. Андерсона (Техас, США) и UCLA, Лос-Анджелес (Калифорния, США), установило значение С-индекса каждого центра, составившего 0,79, 0,86 и 0,84 соответственно. Внешняя проверка номограммы была недавно выполнена Patard J. и коллегами [30] в многоцентровом исследовании, включающих данные 4202 пациентов из 8 академических центров. Диапазон значения С-индекса составил 0,644-0,776.

Очередная прогностическая модель, предсказывающая выживаемость до метастазирования после РН, основанная на результатах лечения пациентов локализованным РП, была представлена Leibovich V. и коллегами в клинике Майо [31]. В когорту вош-

ли данные 1671 пациента, которым выполнена РН в период между 1970 и 2000 годами. При медиане наблюдения 5,4 года, метастазы выявлены у 479 (29%) пациентов. Выживаемость до метастазирования составило 86.9, 74.1 и 67.1% в течение 1-, 5- и 10-летнего периода наблюдения. Многофакторный анализ установил следующие признаки связанные с прогрессированием заболевания до метастазирования: стадия, размер, наличие некроза и степень злокачественности опухоли, а также статус лимфатических узлов ($p < 0,001$ во всех случаях). Каждой значимой переменной задано числовое значение, суммарное сложение которой составило от 0 до 11. В зависимости от количества баллов, пациенты были распределены на группы риска: низкого – (0-2), промежуточного – (3-5) и высокого – более 6 баллов. Показатель 5-летней выживаемости до метастазирования составил в группах риска 97.1, 73.8 и 31.2% соответственно. При внешней проверке, индекс согласованности для номограммы был равен 0,819. Основным недостатком номограммы, как и при вышеуказанных исследованиях, является отсутствие данных за состояние регионарных лимфоузлов, что ограничивает возможности номограмм в оценке исхода заболевания, особенно у пациентов с местнораспространенным процессом. Поскольку риск поражения лимфатических узлов возрастает по мере увеличения размера первичной опухоли, пациенты с местнораспространенным РП могут получить выгоду от проведения диссекции регионарных лимфатических узлов, особенно с ограниченным числом пораженных узлов, что чаще приводит к более длительному периоду выживаемости [32]. При оценке состояния лимфатических узлов в прогнозировании выживаемости Chen Z. и коллеги [33] заявили, что пациенты с T1-3M0 и метастатическим вовлечением регионарных лимфоузлов N+ имеют худший прогноз после РН, а статус лимфатических узлов установлен независимым предиктором выживаемости до метастазирования.

При анализе вышеуказанных номограмм, очевидно, что основными предикторами выживаемости считаются размер и распространенность первичной опухоли. В настоящее время наиболее информативной классификацией после удаления препарата считается TNM-система, которая обеспечивает прогностическую информацию дальнейшей тактики лечения пациентов. Эта золотая стандартная система была пересмотрена в последние десятилетия, чтобы улучшить ее прогностическую точность [34]. Согласно последней системе TNM AJCC 2010 года, патологическая стадия T1 и T2 при РП классифицируется в зависимости от размера опухоли (≤ 7 см для T1 и > 7 см для T2), тогда как T3a определяется на основе анатомической распространенности опухолевого процесса за пределами почечной ткани (инвазия в

паранефральную клетчатку и/или венозные сосуды).

Размер опухоли был продемонстрирован как важный прогностический фактор прогрессирования и рецидивирования РП во многих исследованиях. В 2007 году Lam J. и коллеги [35] провели ретроспективный анализ 623 случаев местнораспространенного РП и пришли к выводу, что размер опухоли является важным предиктором отдаленных результатов только при жировой инвазии. Недавно Suer E. и коллеги [36], проанализировав данные 338 пациентов с pT1-3aN0M0 стадией РП, обнаружили, что опухоли pT3a более 7 см демонстрируют худший прогноз по сравнению с опухолями меньших размеров. В исследовании Siemer S. и коллег [37], анализ данных 237 пациентов с патоморфологической инвазией опухоли в периренальную жировую клетчатку, определил размер опухоли > 7 см как значимый прогностический фактор, позволяющий дифференцировать пациентов на группы риска рецидивирования и прогрессирования. Автор предложил модифицировать классификацию первичной опухоли - T, в которой T1 должен включать T3a с размером опухоли ≤ 7 см, а T2 следует модифицировать, чтобы пациенты T3a первичной опухолью и размером опухоли > 7 см вошли в единую группу. Было бы уместно отметить, что, вышеупомянутые исследования были основаны на шестом издании классификации TNM, в которой ипсилатеральный надпочечников и почечная вена были классифицированы как стадии pT3a и pT3b соответственно.

Ограниченное количество исследований выполнено в оценке влияния размера опухоли при местном распространении РП в соответствии с последним изданием (седьмая серия). Schiavina R. и коллеги [38] распределили пациентов pT3a РП, на две подгруппы в зависимости от размера опухоли. При многофакторном анализе, пациенты размером опухоли более 8 см в диаметре, имели независимый 3,65-кратный риск смертности от прогрессирования рака в сравнении с опухолями меньших размеров. В другом многоцентровом исследовании, Brookman-Mau S. и коллеги [39] установили степень влияния размера опухоли на смертность от прогрессирования рака. Определено, что увеличение размера опухоли на 1 см сопряжено с увеличением показателя смертности на 7%.

Среди патоморфологических переменных: некроз опухоли, класс Фурмана и микрососудистая инвазия, определены значимыми факторами прогрессирования [40-43]. Некроз опухоли, впервые описанный в 1970-х годах, признан предиктором агрессивного поведения РП [40]. Гистологический некроз характеризуется наличием в опухоли любого микроскопического коагуляционного некроза без учета таких факторов как гиалинизация, кровоизлияния или фиброза тканей. Minervini A. и коллеги [41]

установили, что гистологический некроз опухолей является статистически значимым прогностическим фактором местного рецидива у пациентов с нематастатическим РП. Кроме того, Kim J. и коллеги [42] определили, что выживаемость пациентов с некрозом опухолей было значительно ниже, чем при отсутствии некроза.

С целью создания модели прогнозирования выживаемости после метастазирования, одним из первых Motzer R. и коллеги [43] провели ретроспективный анализ данных 463 пациентов метастатическим РП в MSKCC. Все пациенты получили системное лечение интерфероном α в период с 1982 по 1996 гг. Медиана наблюдения составила 46 мес. (от 1 до 181 мес.), тогда как медиана безрецидивной выживаемости - 4,7 месяца (от 4.1 до 5.3 мес.). Медиана общей выживаемости составило 13 месяцев (95% ДИ: от 12 до 15 мес.). При многофакторном анализе были определены 5 неблагоприятных прогностических факторов прогрессирования после РН: значение в шкале Карновского менее 80%, время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев, значение сывороточного ЛДГ более чем в 1,5 раза выше референтных значений, уровень скорректированного кальция в сыворотке крови $>10,0$ мг/дл и гемоглобина ниже минимальной пороговой границы. В зависимости от значения прогностических факторов пациенты были распределены на 3 группы риска: низкий, промежуточный и высокий, где медиана ОВ составила 30, 14 и 5 месяцев соответственно. Медиана выживаемости до прогрессирования уменьшалась с увеличением группы риска и составила соответственно 8, 3, 5, 1 и 2,5 месяцев. Эффективность модели была подтверждена в исследовании Mekhail T. и коллег [44] в 2005 году с использованием данных 353 пациентов метастатическим РП. Медиана выживаемости составила 28, 14 и 4 месяца в группах низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно. С целью оценки риска метастазирования пациентов локальным рецидивом опухоли после РН, Eggener S. и коллеги [8] распределили пациентов на группы риска, согласно классификации Мотзера. Медиана выживаемости для пациентов с низким, промежуточным и высоким риском составила 76, 25 и 6 месяцев, соответственно.

Прогностические факторы ОВ у пациентов с метастатическим РП, которым проведено лечение с применением препаратов эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), изучены Heng D. и коллегами [45]. В исследование включены данные 645 пациентов с метастатическим РП, получавших лечение сунитинибом, сорафенибом или бевацизумабам в комбинации с интерфероном в период с августа 2004 года по июль 2008 года. Медиана ОВ составил 22 месяцев (95% ДИ: от 20,2 до 26,5 месяцев), а 2-летняя ОВ - 47% (95% ДИ: 42-52%). В полученной моде-

ли пропорциональных рисков Кокса четыре из пяти неблагоприятных прогностических факторов, соответствовали категории ранее идентифицированных MSKCC: гемоглобина ниже минимальной пороговой границы ($p < 0,0001$), уровень скорректированного кальция в сыворотке крови выше верхней границы референтных значений ($p = 0.0006$), значение в шкале Карновского менее 80% ($p < 0.0001$) и время от постановки диагноза до начала лечения менее 12 месяцев ($p = 0.0098$) - были независимыми предикторами короткой выживаемости. Кроме того, абсолютное количество нейтрофилов ($p < 0,0001$) и тромбоцитов ($p = 0.0121$) выше верхней границы референтных значений, определены независимыми неблагоприятными прогностическими факторами. Согласно прогностическим факторам, пациенты были разделены на три категории риска. Двухлетняя ОВ составила соответственно 75, 53 и 7% в группах низкого, промежуточного и высокого риска. С-индексы модели варьировались от 0,70 (пациенты, получавшие сорафениб) до 0,77 (пациенты, получавшие сунитиниб). Факторы, которые традиционно включаются в номограммы (уровень ЛДГ и статус нефрэктомии), не были значимыми в данной модели. Кроме того, клиренс креатинина, наличие метастазов в костях и предшествующая лучевая терапия, не были включены в исследования.

Таким образом, используемые в настоящее время модели прогнозирования отдаленных результатов выживаемости пациентов, несмотря на высокую прогностическую способность (С-индекс 0,809 [30] и 0,823 [46]), при аналогичном клинико-патологическом распределении пациентов по признакам или оценкам риска, могут все еще иметь разные результаты [46].

Знание прогностических маркеров ПКР важно для предотвращения рецидивов после хирургического лечения. Прогностические клинико-патологические факторы, такие как стадия TNM, класс Фурмана, гистологический подтип, лимфоваскулярная инвазия и саркоматоидная дифференциация показали ограниченную прогностическую ценность. До сих пор значимый молекулярный биомаркер не был идентифицирован для ПКР. В течение нескольких десятилетий клиницисты наблюдали ограниченную точность и ценность используемых в настоящее время клинико-патологических переменных и пытались искать новые специфические молекулярные тканевые биомаркеры [47]. Математические модели, используемые для прогнозирования рецидива и прогрессирования после РН отличаются по структуре, клиническими и/или патологическими переменными, а также популяцией пациентов, что определило высокую вариабельность внешней валидации вышеуказанных номограмм.

Кроме того, многие в настоящее время приме-

няемые номограммы использовали систему TNM 2002 года. Можно предположить, что применяемая нынешняя версия TNM позволит реклассифицировать модели, за счет распределения пациентов рТ3а в зависимости от размера опухоли в группу локализованного процесса (Т1-2), а пациентов с инсультатеральным вовлечением надпочечника в группу рТ4 [48].

Ключевые слова: рак почки, радикальная нефрэктомия, номограммы, прогноз

ЛИТЕРАТУРА:

- Lopez-Beltran A., Carrasco J., Cheng L. et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. // *Int. J. Urol.* 2009, v.16, p.432–443.
- Siegel R., Miller K., Jemal A. Cancer statistics.//*CA Cancer J. Clin.* 2016, v.66, p.7–30.
- Zheng T., Yang C. Targeting SPOP with small molecules provides a novel strategy for kidney cancer therapy.//*Sci. China Life Sci.* 2017, v.60, p.91–93.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Fetals 2015 (2015).
- Semiunik-Wojtas A., Stec R., Szczylik C. Are primary renal cell carcinoma and metastases of renal cell carcinoma the same cancer?//*Urol Oncol.*2016, v.34, p.215–20.
- Kjaer M., Frederiksen P., Engelholm S. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group.//*Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*1987, v.13, p.665–672.
- Frank I., Blute M., Leibovich B. et al: Independent validation of the 2002 American Joint Committee on Cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort.//*J. Urol.* 2005, v.173, p.1889-92.
- Eggerer S., Yossepowitch O., Pettus J., Snyder M., Motzer R. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence.//*J. Clin. Oncol.*2006, v.24, p.3101–06.
- Kattan M., Reuter V., Motzer R. et al.: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma.//*J. Urol.*2001, v.63, p.166.
- Sorbellini M., Kattan M., Mark E. et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal carcinoma.// *Journal of urology.*2005, v.173, p.48 –51.
- Cindolo L., Patard J., Chiodini P. et al: Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy.// *Cancer.*2005, v.104, p.1362–71.
- Hupertan V., Roupert M., Poisson J. et al.: Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients.// *Cancer.*2006, v.107, p.2604–08.
- Tapper H., Klein H., Rubenstein W. et al. Recurrent renal cell carcinoma after 45 years.//*Clin. Imaging.*1997, v.21, p.273–5.
- Adamy A., Chong K., Chade D. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma.//*J. Urol.*2011, v.185, p.433–38.
- Park Y., Baik K., Lee Y., Ku J., Kim H., Kwak C. Late recurrence of renal cell carcinoma >5 years after surgery: clinicopathological characteristics and prognosis.//*BJU Int.*2012, v.110.
- Brookman-May S., May M., Shariat S. et al. Features associated with recurrence beyond 5 years after nephrectomy and nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: development and internal validation of a risk model (PRELANE score) to predict late recurrence based on a large multicenter database (CORONA/SATURN Project)//*Eur. Urol.*2013, v.64, p.472–77.
- Frank I., Blute M., Chevillie J. et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score.//*J. Urol.*2002, v.168, p.2395–2400.
- Ficarra V., Martignoni G., Lohse C. et al.: External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer-specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma.//*J. Urol.* 2006, v.175, p.1235–39.
- Capitanio U., Jeldres C., Patard J. et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma.//*BJU Int.*2009, v.103, p.33–37.
- Karakiewicz P., Briganti A., Chun F. et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram.//*J. Clin. Oncol.*2007, v.25, p.1316–22.
- Kwon E., Carver B., Snyder M., Russo P.: Impact of positive surgical margins in patients undergoing partial nephrectomy for renal cortical tumours.//*BJU Int.* 2007, v.99, p.286-89.
- Bensalah K., Pantuck A., Rioux-Leclercq N. et al.: Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery.// *Eur. Urol.*2010 v.57, p.466-71.
- Yossepowitch O., Thompson R., Leibovich B., Eggener S. et al.: Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes.//*J. Urol.*2008, v.179. p.2158-63.
- Raz O., Mendlovic S., Shilo Y. et al.: Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery.// *Urology.*2010,v.75, p.277-80.
- Peycelon M., Hupertan V., Comperat E. et al.: Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm.//*J. Urol.*2009, v. 181, p.35-41.
- Ani I., Finelli A., Alibhai S. et al.: Prevalence and impact on survival of positive surgical margins in partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a population-based study.//*BJU Int.*2013, v.111.
- Zisman A., Pantuck A., Dorey F. et al.: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an Integrated Staging System.//*J. Clin. Oncol.*2001, v.19, p.1649–57.
- Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. //*J Clin Oncol.* 2002, v.20,p.4559–4566
- Han K., Bleumer I., Pantuck A. et al.: Validation of an integrated staging system toward improved prognostication of patients with localized renal cell carcinoma in an international population.//*J. Urol.*2003, v.170, p.2221–24.
- Patard J., Kim H., Lam J. et al: Use of the University of California Los Angeles Integrated Staging System to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study.//*J. Clin. Oncol.*2004, v.22, p.3316–22.
- Leibovich B., Blute M., Chevillie J. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials.//*Cancer.*2003, v.97, p.1663–71.
- Giuliani L., Giberti C., Martorana G., Roviada S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors.//*J. Urol.*,discussion, p.473–74.
- Chen Z., Wu P., Zheng S. et al. Patient outcome and prognostic factors of renal cell carcinoma in clinical stage T(1-3)N(1-2)M(0):a single-institution analysis.//*Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.*2011, v.31, p.749-54.
- Moch H., Artibani W., Delahunt B. et al. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma.// *Eur. Urol.*2009, v.56, p.636–43.
- Lam J., Klatte T., Patard J., et al. Prognostic relevance of tumour

- size in T3a renal cell carcinoma: a multicentre experience.//*Eur. Urol.*2007, v.52, p.155–62.
36. Suer E., Baltaci S., Burgu B. et al. Significance of tumor size in renal cell cancer with perinephric fat infiltration: is TNM staging system adequate for predicting prognosis?//*Urol. J.*2013, v.10, p.774–9.
 37. Siemer S., Lehmann J., Loch A. et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a.//*J. Urol.*2005, v.173, p.33–7.
 38. Schiavina R., Borghesi M., Chessa F. et al. The Prognostic Impact of Tumor Size on Cancer-Specific and Overall Survival Among Patients With Pathologic T3a Renal Cell Carcinoma.//*Clin. Genitourin Cancer.*2015, v.13, p.235–41.
 39. Brookman-May S., May M., Wolff I. et al. Evaluation of the prognostic significance of perirenal fat invasion and tumor size in patients with pT1-pT3a localized renal cell carcinoma in a comprehensive multicenter study of the CORONA project. Can we improve prognostic discrimination for patients with stage pT3a tumors?//*Eur. Urol.*2015, v.67, p.943–51.
 40. Lee S., Byun S., Oh J. et al. Significance of macroscopic tumor necrosis as a prognostic indicator for renal cell carcinoma.//*J. Urol.*2006, v.176, p.1332–37.
 41. Minervini A., Di Cristofano C., Gacci M. et al. Prognostic role of histological necrosis for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma: correlation with pathological features and molecular markers.//*J. Urol.*2008, v.180, p.1284–89.
 42. Kim J., Song P., Kim H., Park T. The prognostic factors for patients with pT1a renal cell carcinoma.//*Korean J. Urol.*2010, v.51, p.233–8.
 43. Motzer R., Bacik J., Murphy B. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma.//*J. Clin. Oncol.*2002, v.20, p.289-96.
 44. Mekhail T., Abou-Jawde R., Boumerhi G. et al.: Validation and extension of the Memorial SloanKettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma.//*J. Clin. Oncol.*2005, v.23, p.832–41.
 45. Heng D., Xie W., Regan M. et al: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study.//*J. Clin. Oncol.*2009, v.27, p.5794-9.
 46. Zigeuner R., Hutterer G., Chromecki T. et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology.//*Eur. Urol.*2010, v.57, p.102–9.
 47. Stewart G., Harrison D., Berney D., Powles T. The molecular biology of renal cancer: another piece of the puzzle.//*Eur. Urol.*2014, v.66, p.85–6.
 48. Terrone C., Cracco C., Porpiglia F. et al.: Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma.//*Eur. Urol.*2006, v.49, p.324– 31.
 49. Yacyioglu O, Roberts WW, Chan T, Epstein JI, Marshall FF, Kavoussi LR: Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. //*Urology* 2001, v.58, p.141–145.
 50. Byron H., Andrew F., Michael A., Nicole E., Lei K., Changhong Y., Kattan M. Validation of a Postoperative Nomogram Predicting Recurrence in Patients with Conventional Clear Cell Renal Cell Carcinoma //*Eur Urol Focus.* 2016, v.16, p.104-3.

SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN RİSK QRUPUNDAN OLAN XƏSTƏLƏRİN KOMPLEKS MÜALİCƏSİNDƏ ADYUVANT RADIOTERAPİYANIN NƏTİCƏLƏRİ

2017

AZƏRBAYCAN ONKOLOGIYA JURNALI

C.Ə.Əliyev, R.C.Cəfərov, T.A.Nəcəfov, S.E.Rəhimzadə, S.S.Qurbanov, L.A.Məcidova, Ş.Ş.Osmanov, Z.M.Həsənova, Ş.R.Əliyeva, X.Ü.Salmanova, R.R.Soltanova, A.E.Abbasov, C.Q.Qəribov.
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

THE RESULTS OF ADYUVANT RADIATION THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF THE RISE GROUP BREAST CANCER IS

J. Aliyev, R.Jafarov, T.Najafov, S. Rahimzade, S.Gurbanov, L.Majidova, Sh.Osmanov, Z.Hasanova, Sh. Aliyeva, X. Salmanova, R. Soltanova, A. Abbasov, C.Garibov.

This research dedication to modern treatment for breast cancer is multidisciplinary and incensed breast preserving surgery with adjuvant chemo-and radiation therapy improves local central but overall survival benefit remains controversial.

Key words: Breast cancer, adjuvant chemotherapy, adjuvant radiation therapy, breast cancer surgery.

Süd vəzisi xərçəngi (SVX) XXI əsrin təcili həlli tələb olunan ümumdünya onkoloqlarının problemlərindən biridir. Hər il dünyada 1 mln.yaxın SVX olan xəstə qeydə alınır. XXI əsrin II onilliyindən başlayaraq SVX-nin ilə 1,5 milyona qədər artması proqnozlaşdırılır.

Azərbaycanda qadınlar arasında bədxassəli şişlərlə xəstələnmə strukturunda 1990-cu ildən indiyə qədər SVX üstünlük təşkil edir. Son 10 il ərzində SVX ilə xəstələnmə göstəricisi 30,4% artmışdır. Əgər 1999-cu ildə qadın əhalisi arasında SVX ilə xəstələnmənin (100 min əhali üçün) intensiv göstərici 24,7% idisə, 2008-ci ildə bu göstərici 1,5% dəfə artaraq 37,1 təşkil etmişdir (C.Ə.Əliyev və baş., 2012).

Axıncı 10 il ərzində xəstələnmə hallarının təhlili göstərir ki, Azərbaycan əhalisi arasında hər 10-cu qadın 40 yaşından sonra SVX ilə xəstələnmə, hər 3-cü qadın isə - şişönü hal olan fibroz-kistoz mastopatiyaya düçar olmaq təhlükəsi daşıyır.

Son illər ərzində Azərbaycanda SVX-dən ölüm hallarının sayı bir qədər azalmasına baxmayaraq, indiyə qədər, bu göstərici kifayət qədər yüksək olaraq qalır və xəstələnmə hallarının 50%-ni təşkil edir. Eyni zamanda, ABŞ və Avropa İttifaqının əksər ölkələrində SVX-dən ölüm hallarının kəskin azalması tendensiyası mövcuddur. Bu ölkələrdə həmin göstərici xəstələnmə hallarının 15-20% təşkil edir.

2008-ci ildə Azərbaycanda SVX-i ilkin diaqnoz qoyulmuş xəstələrin arasında I-II mərhələ 56,8% halda, III mərhələ - 28,1% halda və IV mərhələ - 15,1% halda qeyd olunmuşdur. Eyni zamanda, məlumdur ki, ölüm hallarının azalması və SVX-nin müalicəsinin uğurlu olması xəstəliyin erkən diaqnostikası ilə bağlıdır: I mərhələdə 5-illik yaşama dövrü - 90-95% xəstə, II mərhələdə - 65-75%, III mərhələdə - 35-65%, IV mərhələdə isə yaşama

dövrü yalnız 10-dan az hallarda məşühidə olunur. Proqnozlara görə, qadınlar arasında SVX-nin yaxın 10-illikdə xəstələnmə sürəti durmadan artacaq və bu artım 10-12% təşkil edəcəkdir. Məlum olduğu kimi, bu xəstəliyin müalicəsi ilkin mərhələlərin vaxtında müəyyən edilməsi ilə bağlıdır. Lakin prosesin ilk əlamətlərin vizual və palpator müayinə üçün asan və əlverişli omasına baxmayaraq xəstələrin 50%-dən artıq hissəsi xəstəliyin yerli yayılmış formalarında həkimə müraciət edirlərki, bu zaman tək cərrahi müalicə kifayət etmir. Buna görə də operasiyadan sonrakı dövrdə xəstələrə adyuvant müalicə tədbirləri tövsiyə olunur (5, 7, 13, 28, 36).

Belə ki, adyuvant müalicə tədbirləri arasında PKT və hormonoterapiya ilə yanaşı bu xəstəliyin müalicəsi proqramında 30% qədər xəstələrə bu və ya digər etapda şüa terapiyasının aparılmasına ehtiyac duyulduğu bir sıra alimlər tərəfindən israr edilir(1, 8, 11, 12, 16, 21, 24, 25, 30, 32, 33).

Son 10-15 illər ərzində şüa müalicəsinin texniki imkanları nəzərə çarpacaq dərəcədə genişlənmişdir. Buna şüalanmanın tənəffüs aktı ilə sinxron aparılması üsulunun tətbiq edilməsi, terapevtik dozalı elektron sürətləndirici cihazında elektron dəstəsinin nizamlayıcı vasitəsilə dozalandırılması, MRT-PKT, topometrik və 3D, 4D dozimetrik planlaşdırma taktikasının tətbiqi radiasion onkologiyanın ən mürəkkəb və incə problemlərinin həllinə, şişətrafi sağlam toxuma və həyati vacib orqanların şüalanmadan maksimal qorunmasına imkan yaradır.

Süd vəzisi xərçənginin heterogen xəstəlik olduğu üçün cərrahi müalicədən sonra adyuvant müalicənin bu və ya digər müalicə üsulundan istifadəsi, onun mərhələsindən və yaxud limfa düyünlərinin neqativ və ya pozitiv olmasından asılı olmayaraq tətbiq edilməsi hələ 1998-ci ildə Sent-Callen(İsveçrə) konfransında

tövsiyə olunmuşdur. Sonralar bu tövsiyəyə qarşı bir sıra alimlər adyuvant müalicənin belə ucdantutma aparılmasına etiraz etmişdir, onun immun sisteminə mənfi təsirini və digər fəsadları nəzərə alaraq bu müalicə üsullarını yalnız xəstəliyin yerli yayılmış mərhələlərində və risk qruplarına daxil olan formalarında aparılmasını tövsiyə əcnəbi alimlərin tədqiqatlarında etmişlər (14, 20, 27, 31, 34).

Aşağıdakı cədvəldə süd vəzisi xərçənginin risk qruplarına daxil olan formaları zamanı radioterapiyanın nəticələri göstərilir

Cədvəl 1. Adyuvant radioterapiyasız və adyuvant radioterapiya almış xəstələrin nəticələri

Müəlliflər	Xəstə sayı	Yaşama dövrü	Xəstəliyin aqressivləşməsinin %	
			ŞT-sız	ŞT
Arriagada et al.	960	15 il	78	55
Velez-Garcia et al.	621	10 il	62	47
Ragaz et al.	318	20 il	75	65
Nielsen et al.	3083	18 il	72	59

Cədvəldən görünür ki, 10-15 həftə 20 il sonra PKT kompleks müalicəyə qoşulub-qoşulmadığından asılı olmayaraq şüa terapiyası xəstəliyin residivinin əmələ gəlmə riskini 10-20%-ə qədər azaltmış olur.

müalicənin erkən əlavə təsirlərinə 35%-ə qədər xəstədə baş verən dəridə şüa epidermiti, ağciyərdə şüa pnevmoniti, yara kənarlarında nekroz, ürək-damar sistemi tərəfindən baş verən funksional və üzvi dəyişikliklər və s., gecikmiş əlavə təsirləri (fəsadlara) isə hər dörd xəstədən birində I-II dərəcəli sağlam toxumalarda olan dəyişikliklər, ürək-damar sistemində dəyişikliklər (xüsusilə soltərəfli RM sonra), ağciyərlərdə şüa fibrozu, bazu oynaqlarında kontraktura, yuxarı ətraflarda cərrahi əməliyyat tərəfindən postmastektomik ödem və s.

Beləliklə, süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan kontingentin adyuvant şüa müalicəsinə aid olan ədəbiyyat məlumatlarını araşdıraraq belə qərara gəlmək olar ki bu müalicə metodlarının PKT ilə bərabər

Cədvəl 2. SVX olan xəstələrdə RM+PKT və RM+PKT+ST sonra residivsiz yaşama

Müalicə metodu	Xəstə sayı	Residivsiz yaşama dövrü %		
		1 il	3 il	5 il
Kombinə olunmuş/kompleks müalicə (RM + KT)	70	63,2±5,9	40,5±6,2	31,7±6,3
Radikal ŞT+PKT	36	62,7±8,3	42,2±8,3	38,1±9,2
Konsevativ müalicə (əməliyyatsız)	24	56,4±10,3	35,6±10,7	35,6±10,7

Cədvəldən göründüyü kimi süd vəzisi xərçənginin T2-4N1-3M0mərhələsi zamanı müasir konservativ müalicə metodunu radikal mastektomiya daxil olduğu kompleks proqramın alternativini kimi əməliyyata əks-göstəriş olduğu təqdirdə qəbul etmək olar.

Digər bir tədqiqatda bu xəstələrin kompleks müalicəsi zamanı cərrahi əməliyyatdan sonra adyuvant kimyaterapiya daxil olan qrupla, cərrahi müalicədən sonra adyuvant şüa və kimyaterapiya daxil olan risk qruplarının müqayisəvi təhlili göstərilir, belə ki, əgər RM+ŞT+PKT olan qrupda (892) xəstələrdə müalicədən 10 il sonra residivlərin sayı 9%, ümumi yaşama dövrü 64% təşkil etmişdirsə, bu göstəricilər RM+PKT alan qrupda (1708) isə, müvafiq olaraq 32% və 45% rəşkil etmişdir (Overgaard Metal, 2005). Onu da qeyd etmək lazımdır ki, hər hansı bir malicə metodunun tətbiqi müəyyən dərəcədə əlavə təsirə malikdirsə süd vəzisinin şüa müalicəsi də bu mənfi təsirdən yan keçmək qabiliyyətinə heç də malik deyildir. Belə ki, bu

adyuvant müalicədə tətbiqi loko-regionar residivlərin azaldılmasına və bəzi müəlliflərin fikri ilə həttə müalicənin uzaq nəticələrinə müsbət təsir etdiyi sübuta yetirilməkdədir. Odur ki, qeyd olunanları nəzərə alaraq, biz həmin istiqamətdə tətqiqat aparmaq qərarına gəldik.

Başa çatdırılmış tətqiqatda bizim məqsədimiz süd vəzisi xərçənginin risk qrupunadaxil olan qadınlarda cərrahi müalicədən sonra loko-regionar residiv və metastazların tezliyinin azaldılması üçün adyuvant müalicə proqramında şüa terapiyasının əhəmiyyətinin müəyyən edilməsinə yönəldilmişdir.

Həmin qrupa aşağıdakı vəziyyətlər qeyd olunan xəstələr daxil edilmişdir: 1)Şiş törəməsinin ölçüləri 5 sm və daha böyük olması; 2)Şiş törəməsində morfoloji müayinə zamanı G3 qradasiyası; 3)Aksilyar limfa düyünlərində 3-dən artıq metastazların aşkar edilməsi; 4)Şişin dəriyə invaziyası; 5)Estrogen, progesteron və HER-2 reseptorlara həssaslığın olmaması; 6)Her-2(new) reseptorun müsbət olduğu hallar; 7)Ki-67 indeksinin

yüksək olması (yüksək ekspressiya).

Qeyd olunan risk qrupuna daxil olan xəstələrə adyuvant PKT kursları ilə birgə şüa terapiyasının aparılması digər alimlər tərəfindən də dəstəklənməkdədir (1, 4, 27, 38).

Tədqiqatın məqsədi: Süd vəzisi xərşənginin risk qrupuna daxil olan xəstələrin cərrahi müalicədən sonra adyuvant şüa terapiyasının effektivliyinin qiymətləndirilməsi.

Tədqiqatın materialları və metodikası: Hazırkı tədqiqata 2011-2015-ci illər ərzində süd vəzisi xərşənginin risk qrupuna daxil olan MOM klinikasında müayinə və müalicə keçmiş 112 xəstə barədə məlumat daxil edilmişdir. Bütün xəstələrə cərrahi əməliyyat – Madden əməliyyatı ilə olunmuş radikal mastektomiya üsulu tətbiq edilmişdir. Xəstələrə operasiyadan öncə və sonra immunohostokiyavi müayinələrin nəticəsinə əsasən adyuvant rejimdə PKT və adyuvant şüa terapiyası aparılmışdır. Müqayisə üçün kontrol qrupa cərrahi operasiyadan sonra adyuvant rejimdə yalnız PKT aparılış 120 xəstə barədə məlumat istifadə edilmişdir.

Tədqiqata daxil olan xəstələr əsasən SVX-nin IIb və III mərhələsinə aid olan kontingentdən ibarət olmuşlar(T2-3N1-3M0). Xəstəliklərin verifikasiyası ya punksion biopsiya, yaxud tru-cut biopsiya üsulu ilə həyata keçirilmişdir.

Tədqiqata daxil olan xəstələrin müalicə metodları: cərrahi müalicə metodu yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi Madden üsulu ilə radikal mastektomiya seçilmişdir.

Adyuvant kimyaterapiya metodları: Tədqiqata daxil olan xəstələrə adyuvant müalicədə neoadyuvant PKT müalicəsi kursları sayından (2-4 kurs) sxemlərindən və Her-2 reseptorlarının mənfi və ya müsbət olmasından asılı olaraq adyuvant müalicə zamanı əvvəlcə (2-4 kurs PKT) CAF, yaxud paklitaksel, karboplatin, doksorubisin və digər birləşmələr qoşulmuş(taksoter) sxemlərdən və herseptin(trastuzimab) tərkibli sxemlərdən istifadə olunmuşdur. Xəstələrə adyuvant PKT kursları bitdikdən sonra kompleks müalicəyə adyuvant şüa terapiyası əlavə olunmuşdur.

Süd vəzisi xərşəngi olan xəstələrə adyuvant şüa terapiyası (radioterapiya) metodikası: Xəstələrə şüa terapiyası İMRT/RapidArc üsulu ilə aparılmışdır, KT simulyasiyasından sonra CLINAK xətti sürətləndiricidə statik rejimdə aparılmışdır. Süd vəzisi xərşəngi olan xəstələr şüa müalicəsinin başlamaqdan öncə şüa müalicəsi önü hazırlıq aparılmışdır. Xəstələr KT-simulyatorunda supinasiya (kürəyi üstə) mammobord üzərində döş sümüyü masaya paralel olaraq 5-15 dərəcə bucaq altında yerləşdirilir. Məqsəd tangensial sahələrdən şüalanma zamanı medial şüalanma sahəsinin lateral kənarlarının döş sümüyünün orta xəttinə paralel düşməsidir. 2-ci süd vəzisi şüalandırılmır. Xəstənin komfort vəziyyəti qorumaqla yuxarı ətraf bazu oynağından maksimal bucaq altında açılmaqla mammobortun qol tutacaqlarına yerləşdirilir. Baş 0 dərəcə bucaq altında mak-

simal geriyə(extensio) açılır. Bu məqsəd üçün baş və boyun altına müvafiq yastıq yerləşdirilir. Gövdəyə və aşağı ətraflara əlavə aksesuarlardan istifadə etməklə komfort vəziyyət verilir. Nişanlar – saggial xəttlə xəncərəbənzər çıxıntı səviyyəsində, lateral orta aksilyar xəttə tatuaj edilir. əlavə kontrol xəttlərin düz paralel və perpendikulyarlığını qorumaq üçün vidaci curur altında əlavə tatuaj edilir. Orqanqoruyucu əməliyyatdan sonra zədələnmiş süd vəzisinin palpator dəri sərhədləri uyğun məfillərlə əhatə olunur və dəridəki cərrahi çapıq üzərinə məftil qoyulur (məqsəd KT şəkillərdə süd vəzisinin sərhədlərinin dəqiq təyin etməkdir). Bütün sərhədlər cərrahi müdaxilə zamanı qoyulmuş klipslər əsasında təyin olunur. Qeyd etdiyimiz kimi şüa müalicəsi ABŞ “Varian” firmasının istehsal etdiyi “Klinik” aparatında birdəfəlik doza 2-2,6 Qrey olmaqla cəmi mənbə dozası 40-60 qrey olmaqla körpücüküstü və altı, çapıq və parasternal zonalara aparılmışdır.

Adyuvant şüa müalicəsi aparılmış 36 xəstədə müxtəlif formalarda şüa reaksiyası qeydə alınmışdır. Belə ki, 22 xəstədə dəridə nəm epidermit, 8 xəstədə pnevmonit və 5 xəstədə perikardit qeydə alınmışdır.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, orqanqoruyucu əməliyyatdan sonra adyuvant şüa terapiyası aparılmış xəstələrin kompleks müalicəsində istifadə olunmuş xəstələr barəsində məlumatların apardığımız tədqiqata daxil edilməmişdir. Belə ki, bu barədə məlumat əvvəlki tədqiqatlarda aparılaraq nəticələri barədə məlumatlar MDB ölkələri onkoloq və radioloqların Bakıda keçirilmiş IV qurultayında məruzə edilmiş və qurultayın toplusunda nəşr edilmişdir. Qərara alınmışdır ki, dünya onkoloqlarının birmənalı formada qəbul etdikləri kimi orqanqoruyucu əməliyyatlardan sonra adyuvant şüa terapiyası mütləqdir.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, orqanqoruyucu əməliyyatdan sonra adyuvant şüa terapiyası aparılmış xəstələrin kompleks müalicəsində istifadə olunmuş xəstələr barəsində məlumatların apardığımız tədqiqata daxil edilməmişdir. Belə ki, bu barədə məlumat əvvəlki tədqiqatlarda aparılaraq nəticələri barədə məlumatlar MDB ölkələri onkoloq və radioloqların Bakıda keçirilmiş IV qurultayında məruzə edilmiş və qurultayın toplusunda nəşr edilmişdir. Qərara alınmışdır ki, dünya onkoloqlarının birmənalı formada qəbul etdikləri kimi orqanqoruyucu əməliyyatlardan sonra adyuvant şüa terapiyası mütləqdir.

Süd vəzisi xərşəngi ilə xəstələnmə halları digər onkoloji xəstələrdə olduğu kimi, bu lokalizasiyada da xəstəlik yaş dövrü ilə müəyyən mütənasibliyə malikdir. Belə ki, gənc yaşlarda bu xəstəlik daha sürətlə inkişaf xüsusiyyəti daşdığı sübuta yetirilmişdir.

Bəzi müəlliflərin fikrincə, şiş törəməsinin xarici kvadrantlarda yerləşməsi proqnostik baxımdan nisbətən daha yaxşı nəticələrlə mütənasib olur. Lakin digər müəlliflər bu fikirlə razılaşmayıb, şişin süd vəzisində yerləşməsinin yalnız müalicənin növlərinin

və operasiyanın(xüsusilə orqanqoruyucu əməliyyatların) xüsusiyyətləri ilə dəyişdirilə biləcəyi ilə əlaqələndirirlər.

Süd vəzisi xərçənginin proqnozu cərrahi əməliyyatdan sonra aksilyar limfodisseksiya ilə çıxarılmış limfa düyünlərində histoloji müayinə zamanı təstiqlənmiş metastazların sayı ilə korelyasiya etdiyini əks etdirir.

Cədvəl 3. *Süd vəzisi xərçənginin aksilyar limfa düyünlərində mts sayı*

Limfa düyünlərində mts	Sayı	%
4-9	159	68,5
10 və daha çox	73	31,5
Cəmi	232	100

Cədvələ nəzər salarkən qoltuqaltı limfa düyünlərində metastazların sayı daha çox 4-9 arasında olan qrupunda nəzərə çarpır. Risk qrupuna daxil olan süd vəzisi xərçənginin digər əlamətlərindən biri şiş törəməsinin ölçülərinin 5sm daha böyük olan halları daxil olunmuşdur ki, bu göstəricilər aşağıdakı cədvəldə öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 4. *Süd vəzisi xərçəngində şiş törəməsinin ölçülərinə görə ayrılması*

Şiş törəməsinin ölçülərinə	Sayı	%
5 sm-ə qədər	134	57,8
≥5sm	98	42,2
Cəmi	232	100

Digər risk qrupuna daxil olan süd vəzi xərçənginin göstəricisi şişin bədləşmə dərəcəsi ilə ölçülür ki, bu göstəricilərin dərəcələri aşağıdakı cədvəldən nümayiş etdirilir.

Cədvəl 5. *Süd vəzisi xərçəngi şişin differensiasiya dərəcələrinə görə bölünməsi*

Şişin differensiasiya(bədləşmə) dərəcəsi	Sayı	%
I (yüksək)	54	23,3
II (orta)	102	43,9
III (aşağı)	76	32,8
Cəmi	232	100

Süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil edilən xəstələrə aid digər amillərdən biri də Her-2 reseptorunun şiş törəməsində yüksək ekspressiyasının olmasıdır ki, bu reseptorun yüksək amplifikasiyası 64(27,6%) xəstələrdə aşkar edilmişdir.

Süd vəzisi xərçənginin risk qruplarından biri də Ki-67(proliferasiya indeksi) reseptorudur ki, bu faktorun 14%-dən yüksək rəqəmləri olan xəstələr də risk qrupuna daxil edirlər. Bizim tədqiqatımızda bu amilin yüksək göstəriciləri 76(32,8%) xəstədə özünü biruzə vermişdir.

Tədqiqata aid və kontrol qrupda 5 il müddətində

təstlərin adyuvant müalicəsində yalnız kimyaterapiya və kimyaterapiya+şüa terapiyası alan müalicədən sonra loko-regionar residivlərin tezliyinin araşdırılmasının nəticələri aşağıdakı cədvəldə nümayiş etdirilir.

Cədvəl 6-da görüldüyü kimi əgər RM və adyuvant rejimdəancaqkimyaterapiyaalmışxəstələrdə müalicədən sonrakı 5 il müddətində loko-regionar residivlərin tezliyi

25 xəstədə(20,8±3,7%) qeyd edilmişdirsə RM+PKT+ŞT almış xəstələrdə bu göstəriciyalnız 10(8,9±2,7%) rast gəlinmişdir loko-regionar residivlərin lokalizasiyasına gəlincə onları aşağıdakı sahələrdə ayırmaq uyğun olar ki, bu da növbəticədvəldə öz əksini tapmışdır.

Tədqiqata arşdırılan qruplarda xəstələrə aparılmış adyuvant müalicənin metodlarından asılı olaraq

əldə olunan 5-illik residivsiz və 5-illik ümumi yaşama dövrlərinin nəticələri aşağıdakı cədvəldə nümayiş etdirilir.

Cədvəl 8-də görüldüyü kimi əgər kontrol qrupda

(n=120) yalnız RM+KT aparılmış xəstələrdə 5-illik residivsiz yaşama dövrü 39,2±4,5% təşkil etdiyi və ümumi yaşama dövrü 61,7±4,4% təşkil etdiyi halda, RM+KT+ŞT aparılmış tədqiqat qrupunda isə bu göstəricilər müvafiq olaraq, 50,9±4,7% və 70,5±4,3%-ə qədər yüksəlmişdir. Alınan nəticələr süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan kontingentin müalicəsində adyuvant şüa terapiyası həm yerli (loko-regionar) residivlərin və həmçinin müalicənin uzaq nəticələrinin (5-illik ümumi və residivsiz yaşama dövrlərinin) yaxşılaşdırılmasına nəzərə çarpacaq müsbət təsirini göstərmiş olur.

Cədvəl 6. SVX müalicə növündən asılı olaraq residivlərin tezliyi

Müqayisə olunan qruplar	Sayı	Loko-regionar residivlər	
		Sayı	%
RM+KT kontrol	120	25	20,8±3,7
RM+KT+ŞT	112	10	8,9±2,7
Cəmi	232	35	15,1±2,4

Cədvəl 7. Xəstələrdə müalicə növlərindən asılı olaraq loko-regionar residivlərin lokalizasiyası

Müalicə növü	Loko-regionar residiv (n)	Loko-regionar residivlərin lokalizasiyası					
		Çapıq zonası		Körpücüküstü l/d		Körpücük və qoltuqaltı l/d	
		n	%	n	%	n	%
RM+KT n~120	25	12	48,0±1,8	5	20,0±8,0	8	32,0±9,3
RM+KT n~112	10	5	50,0±15,8	2	20,0±11,6	3	30,0±14,5
Cəmi	35	17	48,6±8,5	7	20,0±6,8	11	31,4±7,8

Cədvəl 8. SVX müalicə metodlarından asılı olaraq yaşama dövrləri

Müalicə metodları	n	Yaşama dövrləri			
		residivsiz		ümumi	
		n	%	n	%
RM+KT	120	47	39,2±4,5	74	61,7±4,4
RM+KT+ŞT	112	57	50,9±4,7	79	70,5±4,3
Cəmi	232	104	44,8±2,3	153	65,9±3,1

Xülasə. Hazırkı tədqiqat MOM klinikasında süd vəzi xərçənginin risk qrupuna daxil olan xəstələrin cərrahi əməliyyatlardan sonra adyuvant şüa terapiyası aparılmış 112 xəstə barəsində məlumatı əhatə edir.

Həmin qrupa aid olan xəstələrin kompleks müalicələrinin xəticələri adyuvant rejimdə şüa terapiyasından imtina edən və bu rejimdə yalnız kimyaterapiya almış 120 xəstə barəsində məlumatlarla tutuşdurularaq müqayisə edilmişdir.

Bütün xəstələrə histoloji və immunohistoloji müayinələr aparılmışdır.

Süd vəzisi xərçənginin risk faktorlarına aşağıdakı hallar aid edilmişlər: süd vəzində şiş törəməsinin 5 sm və ondan böyük ölçülərinin olması, aksilyar limfadeneksiya zamanı 4 və daha çox l/d MTS-ların aşkar edilməsi, şiş törəməsində G-3 qradasiyası (yüksək differensiya – bədləşmə dərəcəsi), HER-2 reseptoru (+) olduğu, ER(-), PR(-) və Kİ-67 (proliferasiya indeksi) nin 14% - dən yüksək ekspressiyası, şiş törəməsinin immunohistokimyəvi müayinəsi zamanı Bazal tipinin (Tripl negativ – ER(-), PR(-) və HER-2 (-) olması və şişin dəriyə invaziya etdiyi hallar.

Xəstələr yaş dövrünə, ovarial funksiyanın aktivliyinə və diqər amillərə görə araşdırılmışlar.

Tədqiqat və kontrol qrupdan olan xəstələrin müalicə

metodlarından və risk faktorlarında asılı olaraq əldə olunan xəstəliyin yaxın (loko-regional residivlərin tezliyi) və uzaq nəticələri ilə qiymətləndirilmişlər.

Belə ki, tədqiqatın nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, əgər kontrol qrupda (120 xəstə) olan xəstələr cərrahi əməliyyat və adyuvant rejimdə yalnız kimyaterapuyaya məruz qalmışlarsa, onlarda lokoregionar residivlərin tezliyi xəstədə (20,8%) müşahidə edilmişsə, həmin göstərici – RM+kimyaterapiya (KT) və şüa terapiya (ŞT) almış xəstələrdə (Cəmi 112 xəstə) 10 xəstədə (8,9%) qeydə alınmışdır.

Xəstələrin müalicələrinin nəticələrinə gəldikdə isə kontrol qrupdan olan xəstələrin 5-illik ümumi yaşama dövrü – 61,7%±4,4% və residivsiz yaşama dövrü – 39,2±4,5% təşkil etdiyi halda tədqiqat qrupunda bu göstəricilər müvafiq olaraq 70,5±4,3% və 50,9±4,7% təşkil etmişdir.

Beləliklə, aparılan tədqiqat süüd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan formalarının adyuvant müalicəsində kimyahormonal terapiya ilə adyuvant şüa terapiyasından müştərək istifadə olunması müalicənin həm yaxın, həm də uzaq nəticələrinin yaxşılaşdırılmasına zəmin yaradır və mübalığəsiz demək olar ki, süd vəzisi xərçənginin risk qrupuna daxil olan formalarında adyuvant şüa terapiyası kompleks müalicənin ayrılmaz kom-

ponenti kimi qəbul edilməli və müasir onkoloji praktika-da öz əhəmiyyətli yerini tutmağa layiqdir.

Açar sözlər: xərçəng, adyuvant kimyaterapiya, adyuvant radioterapiya, süd vəzi xərçənginin cərrahi müalicəsi.

ƏDƏBİYYAT:

1. Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике // Азербайджанский журнал онкологии и смежных наук, 2012, №.1, с.8-10.
2. Д.А.Алиев, Р.Д.Джафаров и др. Современные подходы к лечению рака молочной железы // Азербайджанский журнал онкологии и смежных наук, 2005, №.2, с. 97.
3. С.Ə.Əliyeva, İ.H.İsayev. Süd vəzi xərçəngində radikal operativ müalicədən sonra adyuvant radioterapiya – ona göstəriş, aparılması, nəticələri. //Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya jurnalı, 2009, №. 1, s. 8-21.
4. С.Ə.Əliyev, R.C.Сəфərov. Süd vəzisi xərçənginin immunohistokimyəvi müayinələrin nəticələrinə əsasən əvəzləyici (surroqat) tiplərdən asılı olaraq adyuvant müalicələrin təşkili (Sent-Gallen, 2011, İsvəsrə, konfransının tövsiyyələri) // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya jurnalı, 2012, №2, s.68-71.
5. С.Ə.Əliyev, R.C.Сəфərov, Т.Ə.Нəсəfov, S.E.Рəhimзадə və i. a. Süd vəzisi xərçənginin metastatik formalarının kompleks terapiyası zamanı adyuvant şüa müalicəsinin rolu // Azərbaycan Onkologiya və Hematologiya jurnalı, 2014, №2, s.82-83.
6. Давыдов М.И., Летагин В.П. /Семинар по клинической маммологии, Москва, 2006, 104 с.
7. Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухоли человека и их практическое использование. //Вест. АМН СССР, 1976, №6, с.13-19.
8. Летагин В.П. /Первичные опухоли молочной железы: практическое руководство. – М.: Миклош, 2005.
9. В.Ф.Семиглазов и др. Лучевая терапия рака молочной железы. //Вопросы онкологии. 2007, №4, с.443-446.
10. Харченко В.П. Рожкова Н.Н., /Маммология (Национ. руководство), Москва, Г.М., 2009, 328 с.
11. Arriagada R and Koscielny S. Loco-regional recurrence risk and postmastectomy radiotherapy in breast cancer. //Radiother Oncol 2010, v. 97, p.360
12. Bartelink H., Horiot J., Poortmans P., et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. //N Eng J Med 2001, v.345, p.1378-1387
13. Bijker M. Meijnen P., Peterse J., et al. Breast conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ. Ten year results of EORTC phase III trial 10853-a study by EORTC breast cancer cooperative group and EORTC radiotherapy group. // J Clin Oncol 2006, v.24, p.3381-7.
14. Carayol M., Bernard P., Boiche J. et al. Psychological effect of exercise in women with breast cancer receiving adjuvant therapy: what is the optimal dose needed? //Ann Oncol 2013, v. 24, p.291-300.
15. Cobleigh M., Vogel C., Thirapy D. et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti HER23 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast disease. // J Clin Oncol 1999, v.17, p.2639-48.
16. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trial. //Lancet 2005, v.366, p.17-25.
17. Faller H., Schuler M., Richard M., et al. Effects of psychologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. // J Clin Oncol 2013, v.31, p.782-793.
18. Fisher B., Bryant J., Dignam J. et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less // J.clin.oncol. 2002, v.20, p.4141-4149.
19. Houghton J., George W., Cuzick J. et al. Radiotherapy and tamoxifen with completely excised ductal carcinoma of the breast in the UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. //Lancet. 2003, v.362, p.95-102.
20. Holli K., Saarto R., Isola J., Joensuu H., Hakama M. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. //Br J Cancer. 2001, v.84, p.164-9.
21. Liu S., Lie W., Jakubczak J., et al. Genetic instability favoring transversions associated with ErbB2-induced mammary tumorigenesis. //Proc Natl Acad Sci 2002, v.99, p.3770-5.
22. Del Mastro L, Bruzzi P, Nicolo G, et al. HER2 expressions and efficacy of dose-dense anthracycline-containing chemotherapy in breast cancer patients. //Br J Cancer 2005, v. 93, p.7-14.
23. Malmstrom P, Holmberg L, Anderson H, Mattson J, et al. Breast conserving, with and without radiotherapy, in women lymph node negative breast cancer: a randomized clinical trial in a population with access to public mammography screening. //Eur J Cancer, 2003, v.39, p. 1690-1697.
24. Mock V, Dow K, Meares C et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. //Oncol Nurs Forum 1997, v.24, p.991-1000.
25. Mustian K., Peppone L., Darling TV et al. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. //J Support Oncol 2009, v.7, p.158-167.
26. Nielsen H.M., Overgaard M., Grau C. et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82b and -c randomized studies. //J.Clin. Oncol. 2006, v.24, p.2268 – 2275.
27. Noal S., Levy C., Hardouin A, et al. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011, v.81, p.795-803.
28. Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W. et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative estrogen receptor-positive breast cancer. //J Clin Oncol 2006, v.24, p. 3726-34,
29. Piccart-Gebhart M., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. //N Engl J Med 2005, v. 353, p.1659-72.
30. Potthoff K, Schmidt ME, Wiskermann J et al. Randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive muscle relaxation in breast cancer patients undergoing adjuvant radiotherapy: the BEST study. //BMC Cancer 2013, v. 13, p.162.
31. Ragaz J., Olivotto I., Spinelli J. et al. Locoregional radiotherapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial // J. nat. cancer Inst. 2005. v.97, p. 116-126.
32. Song Q., Xu R., Zhang G. et al. Relaxation training during chemotherapy for breast cancer improves mental health and lessens adverse events. //Int J Clin Exp Med 2013, v.6, p.979-984.
33. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 got metastatic breast cancer that overexpresses HER2. //N Engl J Med 2001, v. 344: p.783-92.
34. Strasser B., Steindorf K., Wiskermann J., Ulrich C.. Impact of

- resistance training in cancer survivors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2013, v. 45, p.2080-2090.
35. Tedesco K., Thor A., Johnson D., et al. Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial // *J Clin Oncol* 2004, v. 22, p.1071-7.
 36. Velez-Garcia E., Carpenter J., Moore M. Et al. Postsurgical adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy in women with breast cancer and positive axillary nodes: a South-Eastern Cancer Study Group (SEG) Trial // *Euror. J/ Cancer/* 1992/ v.. 28, p. 1833-1837.
 37. Veronesi U, Orecchia R, Luini A et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1822 cases treated with electrons. // *Breast Cancer Res Treat* 2010, v.124, p. 141-151.
 38. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. // *J Natl Cancer Inst* 2004, v. 96, p.115-121.
 39. Vrieling C, Collette L, Fourquer A, et al. EORTC Radiotherapy, Breast Cancer Groups. Can patient-, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? // *Eur J Cancer* 2003, v.39, p.932-944.
 40. Woodward W., Strom E., Tucker S., et al. Locoregional recurrence after doxorubicin-based chemotherapy and postmastectomy: Implications for breast cancer patients with early-stage disease and predictors for recurrence after postmastectomy radiation. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, v. 57, p.336-344.
 41. Woodward W., Truong P., Yu T. et al. Among women who experience after postmastectomy radiation therapy irradiation is not associated with more aggressive local recurrence or reduced survival. // *Breast Cancer Res Treat* 2010, v. 123, p.597-605.

SÜD VƏZİ XƏRÇƏNGİNİN ERKƏN VƏ YAYILMIŞ MƏRHƏLƏLƏRİNDƏ KLASSİK VƏ YENİ MARKERLƏRİN ROLU

*C.Ə.Əliyev, S.E.Rəhimzadə, E.B.Mansurov, L.Ə.Məlikova.
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

ROLE OF THE NEW AND CLASSIC MARKERS IN EARLY AND ADVANCE BREAST CANCER STAGES

J.Aliyev, S.Rahimzade, E.Mansurov, L.Melikova

The aim of the study was to compare the classic and new markers with the clinical characteristics of patients with breast cancer. Total 1058 breast cancer patients were included in study. The molecular classification of breast cancer mainly focuses on estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor statuses. Expression level of the TUBB3 gene was present as a new marker in this study. In conclusion, we suggesting that TUBB3 expression level can be predictive and prognostic marker for breast cancer patients

Key words: Breast cancer, stage, age, disease period, biological subtype, grade, TUBB3 gene.

Aktuallıq: Süd vəzi xərçəngi (SVX) rast gəlmə tezliyinə, erkən diaqnostikası və müalicəsinin qeyri-qənaətbəxş effektivliyinə və digər bir sıra səbəblərə görə dünyanın bir çox ölkələrində olduğu kimi Azərbaycan Respublikasında (AR) da tibbin, hətta cəmiyyətin də ən mühüm problemlərindən birinə çevrilmişdir. Belə ki, AR-da SVX son illərdə hər iki cinsdən olan xəstələr arasında ən çox rast gəlinən bəd xassəli şişdir və xəstələnmə hallarının sayı durmadan artır. Məsələn, Bəd xassəli yenitörəmələr haqqında, 7№ li rəsmi statistika hesabatına əsasən 2012-2016-cı illərdə həyatında ilk dəfə bəd xassəli şiş diaqnozu qoyulmuş xəstələr içərisində birinci yeri süd vəzi (illər üzrə müvafiq olaraq 1444, 1519, 1560, 1693, 1770 xəstə), ikinci yeri ağ ciyər (1023, 1039, 1187, 1145, 1224 xəstə) və üçüncü yeri isə mədə (1004, 1042, 983, 1066, 1183 xəstə) xərçəngləri tutublar və göründüyü kimi mütləq sayda ən çox xəstə artımı SVX – də olub. Nəticədə 2012-2016-cı illərdə qadınlar arasında SVX ilə xəstələnmənin ekstensivlik göstəricisində ciddi artım qeyd olunmasa da (31,4%-dən 32,8%-ə yüksəlmişdir) həmin dövrdə intensivlik göstəricisi 30,6%000-dən 36,2%000 və zədələnmə göstəricisi 175,4%000-dən 225,2%000-yə yüksəlmişdir və artımlar müvafiq olaraq 18,3% və 28,4% olmuşdur. (1) Bir çox dünya ölkələri üzrə də SVX ilə xəstələnmə statistikası daha ciddi göstəricilərlə səciyyələnir. Belə ki, artıq dünyada hər il 2000000-dan çox qadın SVX ilə xəstələnir. Bunların yarısından çoxu Şimali Amerika, Qərbi Avropa, Avstraliya və Yeni Zelandiyada qeyd olunur. Maksimal standartlaşdırılmış göstəricilər Belçika-110%00, İtaliya-102,1%00 və Fransadadır-100,2%00 (2,3)

SVX ilə xəstələnməni problem edən digər mühüm səbəblərdən biri də odur ki, süd vəzi əksəriyyət hallarda mürəkkəb müayinə metodları tətbiq etmədən vizual üzv kimi asan müayinə (palpasiya, ultrasəs, mammoqafiya)

olunmasına baxmayaraq bir sıra hallarda xəstəliyə gecikmiş mərhələlərdə diaqnoz qoyulur. Belə ki, yuxarıda qeyd olunan 7№-li hesabatla əsasən 2012-2016-cı illərdə AR-da SVX-nin erkən I-II mərhələləri müvafiq olaraq 57,8%, 58,2%, 54,8%, 55,5%, 54,7%, yerli yayılmış III mərhələ-29,5%,27,1%,29,7%, 30,9%,30,3%. metastatik IV mərhələ 12,7%, 14,8%, 15,5%, 13,6%, 15,0% olmuşdur. Nəticədə ilkin mərhələlərdə yerli müalicə üsulları olan və az maddi və mənəvi məsrəflər sərf etməklə tətbiq oluna biləcək cərrahi və ya şüa müalicəsinin əvəzinə, yayılmış mərhələlərdə bir çox əlavə təsirləri olan sistem təsirli kimyəvi preparatlardan istifadə olunur. Həm də məlumdur ki, SVX-nə nə qədər gecikmiş diaqnoz qoyulsa aparılan müalicənin effektivliyi ilkin mərhələlərdə aparılan müalicəyə nisbətən kəskin surətdə az olur. Belə ki, 5 illik yaşama %-i mərhələlər üzrə belədir: - 0 mərhələ: 92,7 – 100,0 %, I mərhələ: 87,8 – 98,0 %, II A mərhələ: 81,4 – 88,0% , II B mərhələ: 74,0- 76,0%, III A mərhələ: 56,0-66,7%, III B və III C mərhələlər: 41,0 – 49,3% və IV mərhələ 14,8 – 16,0%. (4,5)

İşin məqsədi: SVX-nin yayılma dərəcəsinə - mərhələsinə təsir edən biləcək klassik (xəstələrin yaşları və şişi təyin etmə müddətləri, şişin bioloji yarımçıqları və differansiasiya dərəcələri) və **yeni (TUUB3) markerin** araşdırılması və bu markerlərə proqnostik və predektiv göstəricilər kimi istinadın məqsədə uyğunluğunun təyini.

Material və metod: Tədqiqata 2014-2016-cı illərdə Milli Onkologiya Mərkəzinin (MOM) II kimya terapiya şöbəsində müayinə və müalicə olmuş 1058 birincili SVX olan təsadüfi xəstələr daxil edilib. Xəstələrin mərhələlər üzrə paylanması olmuşdur: I mərhələ 69(6,5%), II mərhələ 410(38.8%), III mərhələ 414(39.1%), IV mərhələ 165(15,6%). Retrospektiv olaraq 1058 xəstəlik tarixinin və bunlar arasından prospektiv olaraq təsadüfi seçilmiş

189 xəstənin anamnestik məlumatlarının öyrənilməsinə əsaslanaraq klassik markerlər adlandırdığımız kliniki-laborator göstəricilər toplanılıb və cədvəllərdə verilən məlumatlar IBM "SPSS statistics 20" sistemi vasitəsi ilə analiz edilib. 250 təsadüfi seçilmiş SVX-lı xəstənin parafin blokda fiksə edilmiş (FFPE) bəd xassəli şiş toxumasından "Qiagen" kitləri vasitəsi (9) ilə yeni marker kimi genetik material (bizim tədqiqatda RNT) alınmışdır. Alınmış biomaterialın kəmiyyət və keyfiyyəti "Nanodrop2000" spektrofotometrində yoxlanılmış və analizə keçirilməsi üçün kafi hesab edilmişdir. TUBB3 genin ekspresiya səviyyəsi normal süd vəzi toxumasından alınan TUBB3 ekspresiyasına nisbətə (10) delta metoda əsaslanaraq hesablanmışdır.

Nəticələr və müzakirə:

1. Yaşın xəstəliyin mərhələsinə təsiri. Bu əlaqə 3 yaş qrupunda (18-35 ,36-60 və 60-dan böyük) öyrənilib. (Cədvəl 1)

Cədvəl 1. 3 yaş qrupuna ayrılmış xəstələrin mərhələlərə görə paylanması.

Xəstənin yaşı	Xəstə sayı	Mərhələlər (%)			
		I	II	III	IV
18-35	80	7,3	7,6	9,4	3,0
36-60	799	79,7	75,8	74,9	74,5
60<	179	13,0	16,6	15,7	22,4
Cəmi	1058	100,0	100,0	100,0	100,0

Cədvəldən göründüyü kimi yaş qruplarının mərhələlər (m.) üzrə rast gəlmə tezliyi müvafiq olaraq olmuşdur: - 18-35 yaşda Im.7,3%, IIm. 7,6 %, IIIIm. 9,4%, IVm. 3,0% ., 36-60 yaşda Im.79,7%, IIm. 75,8%,IIIIm. 74,9%,IVm 74,5%., 60 yaşdan böyük yaşlarda Im.13,0%., IIm.16,6%., IIIIm.-15,7%., IVm.22,4% xəstədə rast gəlmişdir.Beləliklə SVX-nin mərhələlərinin yaşla əlaqəsi və burada hər hansı bir qanuna uyğunluq təyin olunmamışdır. Nəticədə yaşın mərhələyə təsiri proqnostik amil kimi təyin olunmamışdır.

2. Xəstəlik müddətinin xəstəliyin mərhələsinə təsiri. Bu əlaqə xəstənin süd vəzində şişi təyin edəndən 0-3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay və 24 aydan çox müddətdən sonra həkimə müraciət zaman kəsiyində öyrənilmişdir. Öyrəndiyimiz digər obyektiv göstəricilərdən fərqli olaraq bu müddətin xəstə tərəfindən bir çox hallarda subyektiv hal kimi təqdim olunmasını nəzərə alaraq xəstədən daha dəqiq məlumat almaq üçün həmin 1058 xəstədən təsadüfən seçilmiş 189 xəstədə bu müddət prospektiv olaraq dəfələrlə dəqiqləşdirilərək öyrənilmişdir. (Cədvəl 2.)

Cədvəldən göründüyü kimi xəstəliyin müddətinin xəstəliyin m.-nə təsirdə, **erkən müraciət-erkən mərhələ**, prinsipi işləməyib. Məsələn I və IV m.-də ilk 3 ayda müraciət edən xəstələrin sayı arasında ciddi fərq

Cədvəl 2. Xəstənin şişi təyin etmə müddətinin xəstəliyin mərhələsinə təsiri.

Müddət (ay)	Xəstə Sayı	Mərhələ (%)			
		I	II	III	IV
0-3	64(33,8%)	25,0	47,9	31,6	23,0
4-6	40(21,2%)	0	20,8	26,5	10,3
7-12	22(11,6%)	0	10,4	13,3	10,3
13-24	40(21,2%)	25,0	18,8	19,4	28,2
24 və çox	23(12,2%)	50,0	2,1	9,2	28,2
Cəmi	189(100,0%)	100,0	100,0	100,0	100,2

yoxdur və ya 24 aydan çox süd vəzində şişi təyin edən xəstələr Im.-də IV m.-yə nisbətən daha çox rast gəlib. Beləliklə şişin biologiyası və proliferativ aktivliyindən, xəstənin və həkimin onkoloji savadlılıq və ehtiyatlılığından asılı olaraq, **erkən müraciət-erkən diaqnostika**, prinsipi bir çox hallarda işləmir. Bu səbəbdən yeni laborator-diaqnostika və təşkilatı metodların tətbiqinə ehtiyac var. Təşkilatı metod kimi **skrininqin geniş tətbiq olunmasını tövsiyyə etmək olar** (6). Nəticədə gizli kliniki əlamətlərlə keçən xəstəlik aktiv üsullarla erkən və ya şiş önu mərhələlərdə aşkar edilə bilər (7). Nəticədə xəstəliyin proqnozu yaxşılaşır. Məsələn, iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş və etməkdə olan ölkələrdə 2000-ci ilədək SVX ilə xəstələnmə və ölüm halları artırdı. Sonradan mammoqrafik skrininq nəticəsində iqtisadi cəhətdən inkişaf etmiş ölkələrdə erkən mərhələlərdə aşkar edilmiş SVX-nin proqnozu yaxşılaşdı və ölüm halları azaldı. Şərqi Avropa və Latın Amerikasına ölkələrində isə SVX ilə xəstələnmə və ölüm halları artmaqda davam edib (8).

3. Bioloji yarımteplərin şişin mərhələsinə təsiri. Müxtəlif bədlilik dərəcəsi və gedişi, həmçinin metastaz və residiv vermə ilə xarakterizə olunan SVX-nin klassik markerlərinin-bioloji yarımteplərinin şişin mərhələsinə təsiri də öyrənilmişdir. (Cədvəl 3.)

Cədvəl 3. Süd vəzi xərçənginin bioloji yarımteplərinin xəstəliyin mərhələsinə təsiri

Bioloji yarımteplər	Xəstə sayı	Mərhələ (%)			
		I	II	III	IV
LA*	152	13,0	16,4	12,6	14,5
LBH(-)*	522	49,3	48,1	49,7	50,9
LBH(+)*	154	8,7	10,8	17,9	18,2
Her2(+)*	112	10,2	12,2	10,6	6,7
TN*	118	18,8	12,5	9,2	9,7
Cəmi	1058	100,0	100,0	100,0	100,0

Qeyd: LA*-Lyuminal A; LBH(-)*-Lyuminal B, Her mənfə; LBH(+)*- Lyuminal B, Her müsbət; Her2 (+)* - Her2 müsbət- qeyri lyuminal; TN*- Triple negative (üçlü mənfə)

Beləliklə gözlənilməyən əksinə olaraq SVX-nin bioloji yarımteplərinin də mərhələyə təsirinə göstərən məlumatlar alınmamışdır. Belə ki, bioloji yarımteplərin

mərhələlər üzrə rast gəlmə tezliyində LBH(+) istisna olunmaqla ciddi fərqlər aşkar olunmamışdır. Hətta daha aqressiv forma olan Her 2(+) I mərhələdə IV mərhələyə nisbətən daha çox rast gəlinib.

4. -Şişin bədlilik dərəcəsinin mərhələyə təsiri.

Bu göstərici 772 xəstədə öyrənilmişdir. 286 xəstədə bu göstərici öyrənilməyib. Nəticələr aşağıdakı kimi olmuşdur. (Cədvəl 4.)

Cədvəl 4. *Süd vəzi xərçənginin bədlilik dərəcəsinin xəstəliyin mərhələsinə təsiri*

Bədlilik dərəcəsi	Xəstə sayı	Mərhələ (%)			
		I	II	III	IV
G1	92	11,6	5,8	9,9	11,5
G2	485	43,5	49,8	45,2	38,8
G3	195	24,6	21,7	16,9	11,5
Gx	286	20,3	22,7	28,0	38,2
Cəmi	1058	100,0	100,0	100,0	100,0

Cədvəldən görüldüyü kimi şişin bədlilik dərəcəsi ilə xəstəliyin mərhələləri arasında heç bir əlaqə təyin olunmur. Hətta daha yüksək proliferativ aktiv olan G3 və G2 dərəcəli şişlər aşağı proliferativ aktiv olan G1 dərəcəli şişlərə nisbətən erkən mərhələlərdə yayılmış mərhələlərə nisbətən daha çox rast gəlib.

və s. öyrənilir. Çox saylı araşdırmalara və son illərin təcrübəsinə əsasən TUBB3-ün bəd xassəli şişlərin etiopatogenezinə, həmçinin proqnostik və predektiv markerlər kimi mühüm rol oynamasına əsasən bu markeri öyrəndik. Belə ki, SVX olan 1058 xəstənin təsadüfən seçilmiş 250-də TUBB3 markerin ekspresiya səviyyəsi öyrənilmişdir. Nəticələr cədvəl 5-də göstərilmişdir.

Cədvəldən görüldüyü kimi 250 SVX-də 152 (60,8%) xəstədə TUBB3-ün ekspresiyası təyin olunmur. 98 (39,2%) xəstədə TUBB3-ün ekspresiya səviyyəsi yüksəkdir. Həm də yerli yayılmış III və metastatik IV mərhələlərdə erkən I və II mərhələlərə nisbətən TUBB3-ün ekspresiya səviyyəsi yüksəkdir.

TUUB3-ün yüksək ekspresiya səviyyəsi SVX-nin mərhələləri üzrə də ayrılıqda öyrənilib. (Cədvəl 6.)

6 sayılı cədvəl və 1 sayılı qrafikdən görüldüyü kimi SVX-nin mərhələsi artdıqca TUBB3-ün yüksək ekspresiyası daha çox rast gəlinir. Belə ki, TUBB3-ün yüksək ekspresiyası I mərhələdə 14,3%, II mərhələdə 23,2%, III mərhələdə 45,8% və IV mərhələdə 53,1% halda rast gəlinib. Bu hal bir daha onu təsdiq edir ki, TUBB3-ün yüksək ekspresiyasını SVX-nin yayılmasını şərtləndirən proqnostik marker kimi nəzərə almaq lazımdır.

Növbəti araşdırma kimi SVX-də limfa düyünlərinin metastatik zədələnməsinin TUBB3-ün ekspresiya

Cədvəl 5. *TUBB3 genin ekspresiya səviyyəsinin 250 xəstə arasında müqayisəli öyrənilməsi*

n=250		TUBB3 genin yüksək ekspresiyası	TUBB3 genin normal ekspresiyası
		98 (39,2%)	152 (60,8%)
I və II mərhələlər.	III və IV mərhələlər		
18 (18,36%)	80 (81,64%)		

Cədvəl 6. *TUBB3 genin ekspresiya səviyyəsinin xəstəliyin mərhələsinə görə paylanması*

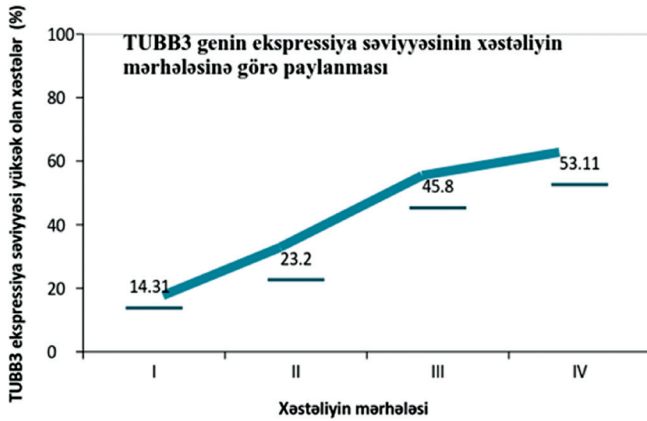
Xəstəliyin mərhələsi.	TUBB3 öyrənilən xəstələrin mərhələlər üzrə sayı.	TUBB3 yüksək ekspresiya səviyyəsi olan xəstələr. (%) -lə.
I	14	14,31
II	69	23,2
III	118	45,8
IV	49	53,11
Cəmi.	250 xəstə	98 xəstə

Beləliklə bizim öyrəndiyimiz 1058 SVX-nin mərhələsinin formalaşmasına xəstənin yaşı, xəstəliyin müddəti (189 xəstə), şişin bioloji yarımtipi və bədlilik dərəcəsinin təsiri proqnostik faktor kimi təyin olunmadı. Bu səbəbdən SVX mərhələsinə təsir edə biləcək yeni proqnostik markerləri öyrəndik. Belə ki, MOM-da 2010-cu ildən fəaliyyət göstərən molekulyar onkologiya laboratoriyasında bəd xassəli şişlərin etiopatogenezinə, həmçinin proqnostik və predektiv markerlər kimi mühüm rol oynayan BRCA 1 və 2, TP 53, EGFR, KRAS, BRAF, PİK3CA, TYMS, ERCC1, RRM1, TUBB3

səviyyəsindən asılılığını öyrəndik. (Cədvəl 7.)

Sonda qeyd edək ki, müalicənin personallaşdırılması ilə müalicədən alınan nəticənin daha effektiv olması yeni proqnostik və predektiv biomarkerlərin kəşfi ilə əlaqədardır və artıq bu problem 10-15 ildir ki gündəmədir (11, 20). Hal-hazırda işlədilən çoxsaylı proqnostik və predektiv molekulyar biomarkerlərin (12, 13, 19) süd vəzi kimi heterogen xəstəlik üçün kifayət olmaması da məlumdur. Tədqiqata cəlb edilən xəstələrin hər biri üçün hal-hazırda istifadə edilən (13) və bioloji yarımtipləri aşkara çıxarıb müalicəni istiqamətləndirən

Cədvəl 6-nın qrafik təsviri

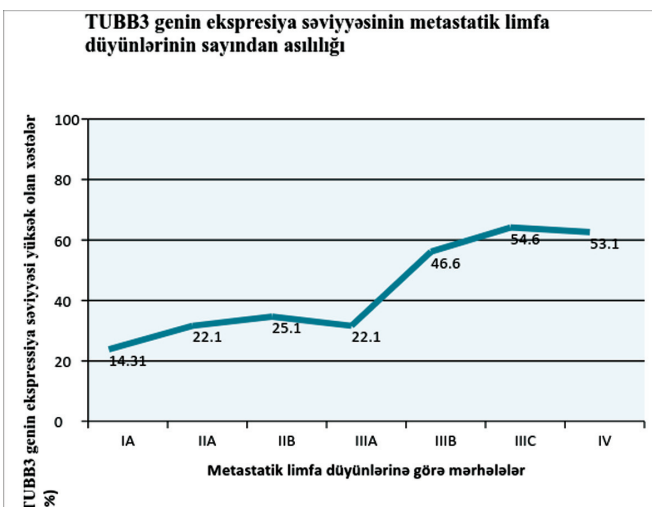


Qrafik 1.

Cədvəl 7. TUBB3 genin ekspresiya səviyyəsinin metastatik limfa düyünlərinin sayından asılılığı

Metastatik limfa düyünlərinə görə mərhələlər	TUBB3 genin ekspressiya səviyyəsi (%)
IA	14,31
IB(xəstə yoxdur)	-
IIA	22,1
IIB	25,1
IIIA	22,1
IIIB	46,6
IIIC	54,6
IV	53,1

Cədvəl 7-nin qrafik təsviri



və proqnozlaşdırıcı markerlər analiz edilmişdir. Bu analizlərin nəticələrinə əsaslanan cədvəllər (xüsusən, Cədvəl 3) məqalədə təqdim edilir. Amma bu nəticələrin tam informativ olmaması aşkar olunur. Bunları nəzərə alaraq tədqiqata artıq ədəbiyyatdan məlum olan və ağ ciyər, baş-boyun, süd vəzi kimi lokalizasiyaların müalicəsində predektiv və proqnostik faktor kimi istifadə edilən (14, 18) TUBB3 genin ekspressiya səviyyəsinin öyrənmək kimi məsələni daxil etdik.

TUBB3 geni hüceyrənin strukturunun saxlanması (21) və anti-tubulun cancer dərmanlarının farmakodinamikasında iştirak edir (15, 17). Anti-tubulun (və ya mikroborucuqlar inhibitorları) dərmanlarının bəd xassəli şişlərin müalicəsində rolunu nəzərə alsaq bu məsələnin öyrənilməsinin nə qədər əhəmiyyətli olduğunu bir daha görə bilərik. Tədqiqatda iştirak edən 250 xəstənin hər birində TUBB3 genin ekspressiyası yoxlanıldı. Nəticələr cədvəl 5, 6, 7-də və qrafik 1, 2-də göstərilib. Göründüyü kimi TUBB3-ün yüksək ekspressiyası səviyyəsi SVX-nin yayılmış mərhələləri və həmçinin limfa düyünlərinin metastatik zədələnməsi hallarında daha çox rast gəlinir. Bu göstəricilər TUBB3 –ün SVX-də proqnostik marker kimi istifadə olunmasına əsas verdiyini qeyd edə bilərik. Son illər çox saylı məqalələrdə də (22, 23, 24 və s.) TUBB3 genin ekspressiya səviyyəsinin şişin aqressivliyi ilə əlaqələndirirlər. Və bu genin mutasiya və ya ekspressiya səviyyəsinin prediktiv və proqnostik biomarker olaraq qiymətləndirirlər (22)

Xülasə. 1)Təsadüfən seçilmiş 1058 xəstədə SVX-nin yayılmasına və mərhələsinin formalaşmasına xəstənin yaşının, xəstəliyin xəstə tərəfindən aşkar edilmə müddətinin (189 xəstə), şişin bioloji yarım tipini və bədlilik dərəcəsinin (772 xəstə) proqnostik rolu təyin edilməyib. 2.) Ənənəvi qəbul olunmuş, erkən müalicə-erkən diaqnostika, prinsipi bir çox hallarda işləmədiyi üçün yeni laborator-diaqnostika və təşkilatı metodların tətbiqinə ehtiyac var. Təşkilatı metod kimi SVX-nin erkən diaqnostika və müalicə effektivliyinin yaxşılaşdırılması üçün skriningin geniş tətbiq olunması tövsiyə olunur. Mammografiya skriningin daha önəmli rolu təsdiq olunub.) 3. SVX-nin mərhələsinə təsir edə biləcək yeni proqnostik marker kimi TUBB3-ü öyrənmək tövsiyə olunur. 4) 1058 SVX olan xəstədən təsadüfi üsulla seçilmiş 250 xəstənin 98 (39,2%-)də TUBB3-ün ekspressiya səviyyəsi yüksəkdir. Bu ekspressiyanın səviyyəsi erkən I və II mərhələlər təyin olunan 83 xəstənin 18 (21,7%-)də yüksəkdirsə, yayılmış III və IV mərhələli 167 xəstənin artıq 80 (47,9%-)də yüksəkdir. 5) SVX-nin mərhələsi artdıqca TUBB3-ün ekspressiya səviyyəsi də yüksəlir. Belə ki, I mərhələ təyin olunan 14 xəstənin 14,3%(2)-də, II mərhələdə 69 xəstənin 23,2%(16)-də, III mərhələdə 118 xəstənin 45.8%(54)-də və IV mərhələdə 49 xəstənin 53,4%(26)-də TUBB3-ün ekspressiya səviyyəsi yüksək olub. 6) SVX-də metastatik limfa düyünlərinin sayı TUBB3-ün yüksək ekspressiya səviyyəsi ilə korrelyasiya olur. Belə ki, IIA mərhələdə 21,6%, IIB mərhələdə 25.5% və IIIA mərhələdə 21,6%, IIIB mərhələdə 45,8%, IIIC mərhələdə 53,5% xəstədə TUBB3-ün ekspressiya səviyyəsi təyin olub. 7)TUBB3-ün yüksək ekspressiyası SVX-nin progressivləşmiş olmasına dəlalət edən proqnostik marker olmaqla bərabər, ədəbiyyat məlumatlarına və şəxsi təcrübəmizə əsasən taksan qrupundan olan sitostatiklərin təyində prediktiv marker kimi istifadə oluna bilər.

Açar sözlər: Süd vəzi xərçəngi, mərhələ, yaş, xəstəlik müddəti, bioloji yarımtip, histoloji dərəcəsi, TUBB3 geni.

Bu iş Azərbaycan Respublikasının prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə yardımı ilə yerinə yetirilmişdir- Qrant №EIF-2014-9(24)-KETPL-14/12/3

ƏDƏBİYYAT:

1. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Ватанха С.С., Мансуров Э.Б. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком молочной железы в Азербайджанской Республике за период 2012-2016 гг. //Azərbaycan Onkologiya Jurnalı. 2017. №1. s.76-78.
2. Cancer incidence in five continents. v. 1-9. (URL:http://www/ci5.iarc.fr/C151-IX/C151-ix.htm 14.12.2016)
3. Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al. (eds) Cancer incidence in five continents. // IARC Scientific Publikation 2014, v.10, p.1358 -1365
4. Green F., Page D., Fleming I. et al. (eds) //AJCC Cancer staging manual , Berlin, Heidelberg, New York, 2002, 6th edn. p.209-220.
5. Fleming I. / AJCC Cancer staging manual . New York, Dordrecht, Heidelberg, London . 2010, 7th edn p.357-358.
6. Rəhimova S.E., Rəhimov A.A., Mərdanlı F.A., Mansurov E.B. Bəd xassəli şişlərin erkən diaqnostikasında skriningin rolu. / Ümummilli lider Heydər Əliyevin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları. Bakı-2013. s.12-14.
7. Rəhimzadə S.E., Kərimli A.A., Rəhimov A.A., Abasov A.E., Mansurov E.B. Süd vəzi bəd xassəli şişlərinin diaqnostika və müalicəsi-MOM üzrə 20 illik göstəricilər və bunların yaxşılaşdırılması yolları./ Ümummilli lider H.Ə. Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-praktiki konfransın materialları.Bakı-2014, s.92-95.
8. Perry N., Broeders M., de Wolf C. et al. (eds) /European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. International Agency for Research on Cancer.-Lyon, 2006.428 p.
9. Qiagen hand book, DNA extraction from FFPE material, 2012 (https://www.qiagen.com)
10. Kwon Mi. Identification of reference genes using multiplatform expression data and their validation for quantitative gene expression analysis. // PLOS one, 2009, v.4, p. 6162-6167
11. Michael J. Implementation of a precision pathology program focused on oncology-based prognostic and predictive outcomes. // Molecular diagnosis and therapy. 2017, v .21, p. 115-123
12. Ewelina N. Prognostic and predictive Biomarkers: Tools in personalized oncology. //Molecular Diagnosis therapy. 2014, v.18, p. 273-284
13. Angela T., Massimo C. et.al. Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. //Breast Cancer research. 2015, v.17, p .60
14. Roshan K., Cristino F. et.al. /Class III beta-tubulin, drug resistance and therapeutic approach in cancers. 2014, Danbury, CT. USA ...
15. He.Q. Clinicopathological significance of β -tubulin isotype III gene expression in breast cancer patients. //Cancer Biomarker. 2015,v.15, p. 823-31
16. Yongk A. et.al Expression of ERCC1, TYMS, TUBB3 and RRM1 and TOP2A in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A hierarchical clustering analysis.// Experimental and therapeutic medicine. 2014, N7, p. 1578-1582
17. Yoshimitsu H. Is class β -tubulin a true predictive marker of sensitivity to vinorelbine in non-small cell lung cancer? Chemosensitivity data evidence. //Anticancer research. 2011,v .31, p. 999-1006
18. Y. Koh., T. Kim. Class β -tubulin, but not ERCC1, is strong predictive and prognostic marker in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. // Annals of Oncology, 2009, v.20, p. 1414-1419
19. Herman M. Breast cancer subtype predictors revisited: from consensus to concordance? //BMC Medical Genomics, 2016, v. 9, p. 26
20. Sherri Z. Molecular profiling of refractory adrenocortical cancers and predictive biomarkers to therapy. //Biomarkers in cancer, 2015, N7, p. 55-61
21. Vemu A. Structure and Dynamics of Single-isoform Recombinant Neuronal Human Tubulin, //J Biol Chem. 2016, v.291 , p. 12907-15.
22. Jie Yangs. TUBB3 as molecular marker for improved taxane efficacy of adjuvant chemotherapy for breast cancer. //Int J Exp Med, 2016, v.9, p. 3765-3769
23. Patrick L. High levels of class III β -tubulin expression are associated with aggressive tumor features in breast cancer. //Oncology Letters 2016, v.11, p. 1987-1994
24. M. Mariani. Class iii β -tubulin (TUBB3): More than a biomarker in solid tumors? / Current Molecular Medicine, 2011, v.11, p. 726-731.

КОРРЕЛЯЦИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ С ГИСТОЛОГИЧЕСКИМ ТИПОМ ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ЛАТЕНТНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А.Гасанов, Р.М. Заманов
Национальный центр онкологии,
Научный центр хирургии им. акад. М. Топчубашова, г.Баку

CORRELATION OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF SOME INTERLEUKINS AND THEIR RECEPTORS WITH THE HISTOLOGICAL TYPE OF TUMOR IN PATIENTS WITH LATENT THYROID

I.Hasanov, R.Zamanov

In 342 patients was detected borderline malignancy of thyroid nodes, early cancer and clinically latent cancer. In general on these 105 patients were studied following interleukin by immunohistochemical method in surgical materials: tumor necrosis- α (TNF- α) - 48 patients, tissue receptor of IL-2- CD25 - 32 and with 6 interleukin-5 patients. In these patients was also analyzed the Ki67 proliferation index. Statistical correlations were investigated between the expressing interleukin and histological types of thyroid latent cancer. It has been established that TNF and CD25 hyperexpression are more commonly found in the statistical type of follicular histology of latent carcinoma. Immunohistochemical analysis of these interleukins may be important in the differential diagnosis between latent thyroid carcinoma's "follicular" type and "follicular variant of papillary carcinoma."

Key words: thyroid gland; latent cancer; interleukins

Латентный рак щитовидной железы представляет собой клинически неоднозначную группу различных гистологических типов и вариантов раннего, клинически скрытого и микро рака щитовидной железы [1,2,3]. Их диагностика сопряжена со значительными трудностями, а выбор оптимального объема хирургического вмешательства остается крайне дискуссионным [3,4]. Метастазы и рецидивы у части отмеченных больных, перенесших парциальные и субтотальные резекции органа, связаны также с патогенезом и гистологическим типом конкретной опухолевой прогрессии [2]. Среди факторов, имеющих ключевое значение в регуляции опухолевого роста и злокачественной трансформации так называемых пограничных состояний особое место занимают «интерлейкины» (ИЛ) - иммуномодуляторы широкого спектра действия [5]. Известны результаты исследований, доказывающих секрецию и рецепцию ряда интерлейкинов паренхимой и стромой злокачественных опухолей. Так, доказана продукция различными опухолями «фактора некроза опухоли- α » (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-6 и экспрессия их рецепторов. Обнаружено, что опухолевые клетки меланомы, саркомы костей, рака почки, мочевого пузыря, плоскоклеточного рака головы, шеи, глотки, пищевода, рака молочной железы, кишечных и панкреатических карцином могут позитивно среагировать на указанные ИЛ и их рецепторы. Вместе с тем, данные об

их возможном влиянии на опухолевую прогрессию противоречивы [5,6,7]. При этом остаются практически неизученными особенности иммуногистохимической экспрессии ФНО- α , рецептора к ИЛ-2 (CD25) и ИЛ-6 клетками латентного рака щитовидной железы, а также - возможные корреляционные связи соответствующей экспрессии с гистологическими типами и вариантами строения латентного рака органа.

Цель исследования. Иммуногистохимическое изучение экспрессии ФНО- α , рецептора к ИЛ-2 (CD25) и ИЛ-6 в опухолевой ткани различных гистологических типов и вариантов латентного рака щитовидной железы.

Материалы и методы исследования. Клинический контингент данного исследования состоял из 342-х больных с малигнизировавшими тиреоидными узлами с латентным клиническим течением (табл. 1).

Были выполнены общеклинические, гормональные, ультразвуковые, по клиническим показаниям – радиологические анализы. Были систематизированы результаты преоперационного цитологического и постоперационного морфологического анализов, включающих также у части больных специальные гистологические и иммуногистохимические исследования. В динамике были выполнены иммуноцитохимические анализы лейкоцитов периферической крови больных до и после операции [8]. Параллель-

Таблица 1. Состав контингента исследования (число)

“Малигнизиро-ванные узлы” (n=342)	Клинико-нозологические подгруппы	Пол		Всего
		Женщины	Мужчины	
	“пограничная злокачественность (G0; C-r in situ)”	89	15	104
	ранний рак	180	38	218
	клинически скрытый рак	14	6	20

но с рутинным гистологическим анализом удаленного материала, у части больных были взяты тканевые образцы для криомикротомной нарезки после замораживания на твердой углекислоте («сухом льду»). Соответствующие срезы (5,0-7,0 мкм) были обработаны стандартным набором авидин-биотиновой реакции с применением мышинных моноклональных антител к «ФНО-а», «CD25» и «ИЛ-6» человека. После радикального хирургического лечения ФНО-а был изучен в образцах опухолевой ткани, паратиреоидной клетчатки и лимфатических узлов у 48 (14,0% от общего контингента), CD25 – 32 (9,4%), ИЛ-6 – 25 (7,3%) больных латентным раком органа. При иммуногистохимической идентификации ФНО-а и CD25 были использованы соответствующие наборы реагентов “Novocastra”, ИЛ-6 – “Biogenesis” (UK). Кроме того, во всех 105 случаях параллельно иммуногистохимически была изучена также пролиферативная активность опухоли, точнее – Ki67, маркер митотической активности опухолевых клеток (“Ventana”). Позитивным контролем при этом послужили результаты окрашивания срезов небных миндалин и аппендикса человека. Готовые микропрепараты были микроскопированы в одинаковых условиях на светоптических микроскопах “Axio” (“KarlZeiss”, Германия) и MicroOptix (Австрия). Была определена плотность позитивно-окрашенных клеток (количество соответствующих клеток на 1мм² среза). Согласно полученным абсолютным цифровым данным, были установлены следующие градации изученного показателя: 0,0-10 – “отсутствие”; 11-50 – “низкий”, 51-150 – “средний”, 151-300 – “высокий” и 301 и более позитивных клеток/мм² - “очень высокий” уровень. Был выполнен корреляционно-статистический анализ связей конкретных показателей плотности с гистологическим типом и/или вариантом строения латентного рака щитовидной железы. При этом были вычислены коэффициент корреляции (r) и критерий согласия Пирсона (χ^2) при уровне доверительной вероятности P=0,95 (p<0,05)[9,10].

Результаты исследования и их обсуждение.

Основная клиническая группа нами была разделена на три подгруппы (табл. 1): узел пограничной степени злокачественности (G0; C-r in situ), ранний рак щитовидной железы и клинически скрытый рак ци-

товидной железы. Отметим, что микрокарциномы органа в настоящем исследовании нами не были выделены в отдельную, самостоятельную клинико-морфологическую группу, как это рекомендует Nait.D. etal. [11]. Это было мотивировано тем, что вне зависимости от размера узла в каждом конкретном случае опухоль была отнесена к одному из известных гистологических типов тиреоидного рака.

Согласно результатам нашего анализа, в отличие от клинически-явного рака щитовидной железы, среди случаев ранней малигнизации преобладает не папиллярный, а фолликулярный тип гистологического строения. Так, у 189-ти из 342-х больных (55,3%) был выявлен фолликулярный гистологический тип узлов пограничной степени злокачественности или ранней малигнизации. Иначе говоря, в условиях эндокрино-хирургического отделения неонкологического профиля именно фолликулярная карцинома отличается наибольшими диагностическими трудностями. Это, в свою очередь, приводит к высокой частоте опухолей фолликулярного типа при постоперационном морфологическом анализе материалов (рис.1).

5 Гистологические типы латентного рака щитовидной железы

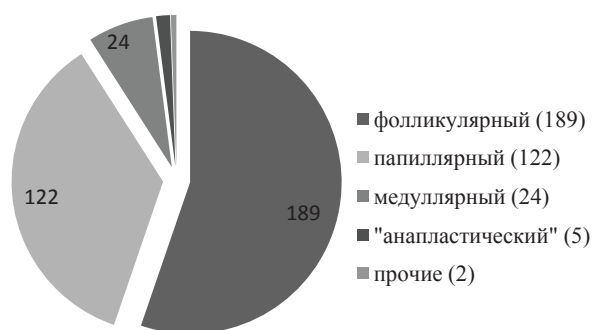


Рис. 1. – Распределение больных с малигнизированными узлами щитовидной железы по гистологическому типу опухоли

ФНО-а идентифицирован в 25 случаях из 48 (52,1%). В 4-х наблюдениях его содержание «очень высокое», в 6 - «высокое», в 6 - «среднее» и в 9 - «низкое». Он преимущественно локализован в клетках опухолевой стромы, а не паренхимы различных фолликулярных и папиллярных тиреоидных неоплазий. Лишь у 7 пациентов (28,0%) позитивный субстрат вы-

явлен как в лимфоцитах, плазмацитах, гистиоцитах в строме опухоли, так и на поверхности отдельных атипичных эпителиальных клеток при высоко-дифференцированной фолликулярной (5) и папиллярной (2) микрокарциноме органа. «Фолликулярный» тип гистологического строения среди указанных 25 наблюдений выявлен у 17 пациентов (68,0%). При этом во всех 15 случаях с «низким и средним» содержанием ФНО- α в опухолевой ткани отмечена высокая пролиферативная активность опухоли, тогда как «очень высокое» содержание субстрата находится в обратно-пропорциональной связи с индексом пролиферации (Ki67). Статистически доказано, что содержание ФНО- α достоверно отрицательно сопрягается с темпами роста (Ki67) опухолевого узла щитовидной железы ($r=-0,44$; $\chi^2=54,4$; $p<0,05$).

Рецепторы к ИЛ-2 (CD25) иммуногистохимически обнаружены в 28 из 32-х выполненных проб (87,5%). CD25 экспрессируется клеточной мембраной (оболочкой), но не цитоплазмой и ядром как эпителиальных, так и стромальных клеток. Экспрессия CD25 опухолевой паренхимой латентного рака щитовидной железы, состоящей из атипичных фолликулярных тироцитов, неоднозначна и обратно коррелирует с уровнем гистологической дифференцировки этого же рака. Снижение степени гистодифференцировки (G0→G1) сопрягается с нарастанием интенсивности реакции на CD25. Соответствующая позитивность присуща также лимфоидным, макрофагальным и дендритическим (антиген-представляющим) клеткам стромы опухолевой ткани, лимфатических узлов и паратиреоидной клетчатки. В отличие от паренхимы рака, по мере снижения степени гистодифференцировки опухоли (G0→G1) уменьшается также плотность распределения CD25-позитивных стромальных клеток. Установлена обратная, умеренно-выраженная корреляционная связь количества CD25-положительных клеток в строме первичной опухоли с фолликулярным гистологическим типом ($r=-0,41$; $\chi^2=38,0$; $p<0,05$) и, наоборот, прямая – с папиллярным гистологическим типом строения латентного тиреоидного рака ($r=0,42$; $\chi^2=40,0$; $p<0,05$).

ИЛ-6 иммуногистохимически идентифицирован в 18 из 25 случаев (72,0%). Отмеченный интерлейкин идентифицирован лишь на мембране, по ходу оболочки соответствующих клеток. Цитоплазма и ядро не содержат специфического продукта реакции. Выявлено, что ИЛ-6-позитивность характерна для большей части опухолевой стромы и менее характерна для паренхимы латентного рака органа. Во всех 18 наблюдениях с ИЛ-6-позитивностью в строме обнаружены соответствующие клетки. Они представлены селективно-окрашенными лимфоцитами, гистиоцитами и адвентициальными клетками опухолевой стромы, стромальных лимфоидных инфильтратов и

паратиреоидной клетчатки. Обнаружено, что у 14 из 18 больных с ИЛ-6-позитивностью показатель плотности стромальных ИЛ-6-позитивных клеток не превышает 50 клеток/мм² («низкий») и лишь у 2 пациентов зафиксирован «высокий» уровень данного параметра. В опухолевой паренхиме латентного рака щитовидной железы ИЛ-6-позитивных клеток не много. Подобных больных всего 5 из 18 с позитивной реакцией к ИЛ-6 (27,8%). «Фолликулярный» гистологический тип строения опухоли определен у 12 пациентов из 18 с ИЛ-6-позитивностью (66,7%). При корреляционно-статистическом анализе связей плотности распределения ИЛ-6-позитивных клеток в опухоли с частотой фолликулярного, папиллярного и медулярного типов гистологического строения тиреоидного латентного рака оказалось, что низкий уровень плотности распределения рассмотренных клеток часто сопровождается смешанным фолликулярно-папиллярным составом и сложным расположением опухолевых клеток (80,0%; $\chi^2=102,0$; $p<0,03$; $r=0,72$). Наоборот, для больных с высоким уровнем плотности стромальных ИЛ-6-содержащих клеток подобный смешанный фолликулярно-папиллярный состав опухолевой паренхимы не характерен ($p>0,06$), обычно преобладает один из указанных гистологических типов рака органа.

Итак, полученные нами результаты в определенной степени вносят ясность в противоречивые данные о наличии или отсутствии фиксированных молекул ФНО- α , ИЛ-6 и рецепторов к ИЛ-2 при латентном раке щитовидной железы. Отмеченные интерлейкины и рецепторы, безусловно, экспрессируются опухолевой тканью у части больных латентным раком щитовидной железы (суммарно 71 из 105 выполненных проб). Их секретируют клетки и стромы, и паренхимы опухоли. Возможно, при опухолевом росте и формировании гистологического типа рассмотренные интерлейкины, особенно – ИЛ-6, проявляют себя как аутокринные или паракринные факторы регуляции клеточного размножения. Считаем, что в одних случаях такое воздействие приводит к пролиферации и последующей функциональной специализации (активации) иммунокомпетентных клеток – элементов противоопухолевой защиты организма, а в других – стимулирует размножение самих малигнизированных тиро-эпителиоцитов. Иными словами, экспрессия одного и того же ИЛ, особенно – ИЛ-6, различными составными частями опухолевой ткани латентного рака щитовидной железы в конечном итоге может иметь как положительное, так и отрицательное прогностическое значение у больных.

Таким образом, повышенное иммуногистохимическое содержание ФНО- α и CD25 в опухолевой ткани сочетается, как правило, с фолликулярным типом гистологического строения латентного рака органа,

что может послужить дополнительным иммуногистохимическим критерием при дифференциации фолликулярного латентного рака от фолликулярного варианта раннего папиллярного рака органа.

Ключевые слова: щитовидная железа; латентный рак, интерлейкины

ЛИТЕРАТУРА

1. Haugen B., Sawka A., Alexander E. et al. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features // *Thyroid*, 2017, v.27, p. 481-483. Williams D. Thyroid Growth and Cancer // *European Thyroid Journal*, 2015, v.4, N3, pp. 164-173.
2. Сдвижков А.М., Демидов В.П., Касаткин Ю.Н. Спорные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении предрака и рака щитовидной железы // *Росс. онкол. журнал*, 2004, №5, с.15-21.
3. Cecoli F., Ceresola E., Altrinetti V. et al. Therapeutic Strategies and Clinical Outcome in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multicenter Observational Study // *European Thyroid Journal*, 2016, v.5, p. 180-186.
4. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. /Система интерлейкинов и рак. Киев, ДИА, 2000, 224с.
5. Гасанов И.А. Иммуногистохимическое содержание рецепторов интерлейкина-2 при карциномах различных гистотипов и локализаций // *Медицинская иммунология (С.-Пб.)*, 2003, Т.5, с.352.
6. Кушлинский Н.Е., Тарасова Т.А., Соловьев Ю.Н. Интерлейкин-6 и его растворимый рецептор при опухолях костей // *Вопросы онкологии*, 2002, Т.48, с.588-592.
7. Lin F., Prichard J. (eds.)/ *Handbook of Practical Immunohistochemistry: Frequently Asked Questions*. Second Edition, New York, Springer Science+Business Media, 2015, 756 p.
8. Боровиков В.П., Боровикова И.П. *Statistica. /Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.*, М., Информ-издат. дом «Филин», 1997, 608 с.
9. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург, ВмедА, 2011, 318 с.
10. Hay I., Hutchinson M., Gonzalez-Losada T. et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period // *Surgery*, 2008, v.144, p. 980-987

BÖYÜK TÜPÜRCƏK VƏZLƏRİNİN RADIOLOJİ DİAQNOSTİKASINDA PATOLOJİ HALLAR VƏ SƏHVLƏR

E.M. Sadıqov, Y.T Əfəndiyev

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

PATHOLOGIC CONDITIONS AND PITFALLS IN DIAGNOSTIC RADIOLOGY OF MAJOR SALIVARY GLANDS

E. Sadigov, Y. Efendiyev

US is a valuable and useful method for the diagnosis of salivary gland diseases. Not only the presence of the mass, but morphological structure can also be evaluated with US in many cases.

CT scan can be used to describe the vascularization of the tumor zone, its precise localization, and additional nodes. Volume of lymphadenopathy and tumor ratio to arterial / venous vessels are within the CT competence. The specificity of this diagnostic method for the tumor structure is the highest.

MRI should be considered as the most accurate (high sensitivity) method for the prediction of lymphadenopathy and carcinomatosis in adjacent tissues, and for the prognosis of benign or malign nature of the tumor. The advantages of MRI include to determine spread of edema to the intermuscular area and aponeurosis, at the same time the lymphatic pathways and to the sublingual and submandibular areas.

Key words: high resolution ultrasound; computed tomography; magnetic resonance imaging; sialography; salivary glands pathology; differential diagnostic

ABŞ-da tüpürcək vəzilərin təsviri üçün təklif olunmuş diaqnostik alqoritm, yüksək rezolyusiyalı ultrasəs (HRUS), kontrastsız və kontrastlı kompyuter tomoqrafiya (KT), kontrastsız və kontrastlı maqnit rezonans tomoqrafiya (MRT) və sialoqrafiya (həmçinin MR sialoqrafiya), klinik statusdan asılı olaraq fərqli şəkildə tətbiq olunur [4, 24].

KT iltihabi xəstəliklərin qiymətləndirilməsində əndəqiq, MRT isə tumoral mənşəli patologiyaların diaqnostikasında ən spesifik metoddır [4]. Yousem et al [24] görə tüpürcək vəzilərin səthi patologiyalarında yüksək rezolyusiyalı ultrasonoqrafiya geniş istifadə edilir və diaqnostik effektivliyi KT və MRT-dən bəzən üstün olur.

Avropa və Asiya ölkələrində HRUS baş və boyun nahiyənin yumşaq toxuma xəstəliklərinin və limfa düyünlərinin, o cümlədən böyük tüpürcək vəzilərin patomorfoloji qiymətləndirilməsində ilkin görüntü metodu kimi tətbiq olunur [3].

Lakin HRUS-un diaqnostik effektivliyi baş və boyun nahiyədə, məhz lokalizasiyadan asılı olduğu üçün müəyyən çətinliklər yaranır. Çənə sümüyünə görə qulaqətrafi vəzinin dərin payının qiymətləndirilməsi bu məhdudluğa daxildir. Tumor maliqnezasiyası şübhəsində, sümüklərə invaziya, USM-də görülməyən dərin strukturların (kəllə əsası, parafaringeal sahə) və dərin lokalizasiyalı limfa düyünlərinin şərhində əlavə olaraq KT və MRT müayinələrinin istifadəsi vacibdir [4, 11, 12].

Metodlar: tüpürcək vəzilərin müayinəsində USM-də yüksək tezlikli transdüserlərin istifadəsi vacib amildir. Adətən, 5 – 12 Mhz geniş xətti transdüserlər (orta

tezlik – 7 – 7.5 Mhz və ya artıq) istifadə olunur [11]. Tüpürcək vəzilərin dərin paylarında yerləşmiş tumorların və struktur dəyişikliklərinin daha dəqiq vizualizasiyasında, 5 – 10 Mhz tezlikli transdüserlər istifadə olunmalıdır [4]. Səthi strukturların müayinəsində, 10 Mhz və daha yuxarı tezlikli transdüserlər istifadə olunur [4, 11].

Tüpürcək vəzilərin müayinəsində multislays KT və yüksək maqnit sahəsi olan (1.0 – 1.5 T) MRT metodlarının üstünlükləri ədəbiyyatda qeyr edilir [19]. Bu müayinələr tüpürcək vəzilərin tam anatomik təsvirini almağa imkan verir.

Anatomiya. Qulaqətrafi vəzi – retromandibulyar çuxurda, xarici qulaq seyvanının və döş-körpüçük-məməyabənzər əzələnin önündə yerləşir. Boylama kəsikdə qeyri-düzgün formalı ovalı, köndələn kəsikdə isə üçbucağı xatırladır [11].

Tüpürcək vəzin parenximasının strukturu bir çox hallarda qeyri-homogendir, exogenliyi ətraf əzələ toxumalarına nisbətən yüksək exogenliklə aşağı exogenlik arasında variasiya edir. Vəzin exogenliyi onun strukturunda olan piy toxumasının miqdarından asılıdır. Üz sinir kökünün müəyyən hissələri yalnız yüksək tezlikli transdüserlərin (10 Mhz-dən yuxarı) istifadəsi zamanı izləyə bilər [4, 12]. Retromandibulyar vena adətən üz siniri kökünün qarşısında yerləşir və US müayinədə parotid vəzin dərin və səthi paylarını ayıran oriyentir kimi istifadə olunur. Üz sinirinin ekstrakranial hissəsi 3 T MR təsvirlərdə vizualizasiya oluna bilər [19], retromandibulyar vena parotid zədələnmələrin KT və MR təsviri müayinələrində əsas preoperativ anatomik oriyentir kimi istifadə olunur [17].

Qulaqətrafi vəzinin əsas axarı (ədəbiyyatda Stenon və yaxud Stensen axarı kimi tanınır) vəzi tərkdən sonra, çeynəmə əzələsində, almacıq sümüyü qövsündən təxminən 1 sm aşağıda yer alır, sonra yanaq əzələsini dələrək 2-ci azı dişi səviyyəsində parotid məməcikdə olan dəlikdən ağız boşluğuna açılır. Stenon axarının uzunluğu adətən 3 – 5 sm arasında dəyişir. Bəzi müəlliflər dilyatasiya olunmayan intraqlandulyar vəz axarının yüksək rezolyusiyalı US müayinələrdə görül-düyünü qeyd edirlər [12].

Bəzi hallarda (~20%) Stenon axarının gedişi bo-yunca, yanağın yumşaq toxumasında unilateral və ya bilateral olaraq əlavə parotid vəz aşkarlana bilər. Əlavə (accessory) parotid vəzdə də tüpürcək vəzi tumorlarının izlənməsi mümkündür [4, 19].

Bir çox hallarda parotid vəz parenximası daxilində limfa düyünləri aşkarlanır [22]. Bu düyünlər əsasən vəzin yuxarı və aşağı qütblərində təyin olunur. Normal intra-parotid limfa düyünləri oval və ya uzunsov şəkildə olur və 60% hallarda bu düyünlərin qısa oxunun uzun oxuna nisbəti 0.5-dən yuxarıdır. Hiperexogen hilusun olması parotid limfa düyünləri üçün vacib normal kriterilərdən biri sayılır. Normal vəziyyətdə limfa düyünlərinin qısa oxunun ölçüsü 5 – 6 mm-dən artıq olmur [22].

Çənəaltı vəzi – çənəaltı üçbucağın arxa hissəsində yerləşir. Çənəaltı üçbucaq, ikiqarınlı əzələnin ön və arxa qarınları və çənə sümüyü cismi ilə əhatə olunur. Çənəaltı vəzinin forması həm uzununa, həm də köndələn kəsiklərdə üçbucağı xatırladır. Üz arteriyası bəzi hallarda çənəaltı vəzi parenximasından keçir. Üz venası isə çənəaltı vəzinin ön-yuxarı sərhədi boyunca yerləşir və arxa hissəsində retromandibulyar vena ilə əlaqə yaranan venoz şaxə aşkarlanır. Çənəaltı vəzinin medialından dil arteriyası və venası keçir [3, 4].

Çənəaltı vəzinin əsas axarı (ədəbiyyatda Whar-ton axacağı kimi tanınır) vəzin hilusundan, çənə-dilaltı əzələnin sərhədi boyunca davam edir, sonra əyilərək çənə-dilaltı əzələnin sərbəst kənarı səviyyədə dilaltı vəzinin medialı boyu davam edərək dilaltı məməcikdən ağız boşluğuna açılır. Adətən, USM zamanı Varton axarını genişlənmədiyi halda vizualizasiya etmək mümkün olmur, lakin, bəzi arıq insanlarda axar aydın izlənilir [10].

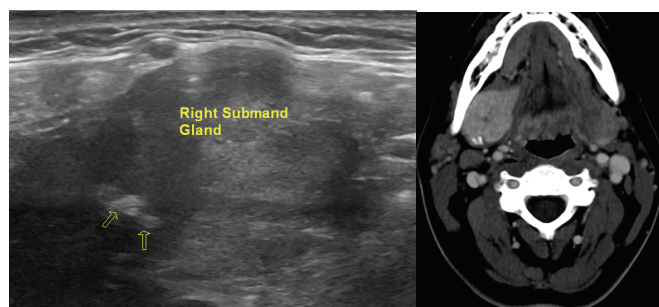
Dilaltı vəzi – ağız boşluğu dibində olan əzələlər arasında yerləşir. Lateral hissədən çənə sümüyü ilə sərhədlənir. Transvers kəsiklərdə dilaltı vəzinin forması ovala yaxındır; çənə sümüyü cisminə paralel kəsiklərdə uzunsov və ya lentiform formalıdır. Dilaltı vəzinin əsas axacağı çənəaltı vəzi axacağı ilə birlikdə dilaltı məməcikin üzərində xüsusi ağız boşluğuna açılır [11, 17].

Patoloji halların radioloji semiologiyası. Kəskin iltihabi xəstəliklər – US müayinədə kəskin sialadenit zamanı tüpürcək vəzilərin ölçüləri böyümüş və strukturu hipoexogen olur (şəkil 1). Vəz stromasında qeyri-homogen; daxilində çox saylı kiçik ölçülü, oval şəkilli hipo-anexogen sahələr yaranır və rəngli Dopplerdə hi-

pervaskulyarizasiya qeyd oluna bilər [10, 11]. Daxilində güclənmiş mərkəzi qan axını olan böyümüş limfa düyünləri tüpürcək vəzilərin kəskin sialadenitlərinə xarakterikdir [24].

Kəskin sialadenitlərin KT-dəvəz ölçüləri böyü-müş, kənarları qeyri-dəqiq, kontrastsız müayinədə parenximanın densitometriyası azalmış olur (kontra-lateral vəz ilə müqayisədə hipodens olur). Kontrastlı KT müayinədə normal vəz toxumasına nisbətən aydın güclənmə müşahidə olunur [10](şəkil 1).

Kəskin sialadenitlərin, MRT-dəvəzin kənarları qeyri-dəqiq; T2-də yüksək siqnal intensivliyi; T1-də aşağı siqnal intensivliyi; qadolinium yeridildikdən sonra aşkar güclənmə, T2-də vəzin kənarları silinmiş və yüksək intensivlikli siqnalın ətraf piy toxuması və çeynəmə əzələlərinə yayılması qeyd olunur [17]. MR sialoqrafiyanın ənənəvi sialoqrafiyadan fərqli olaraq kəskin siala-denitli pasiyentlərdə həssaslığı aşağıdır.

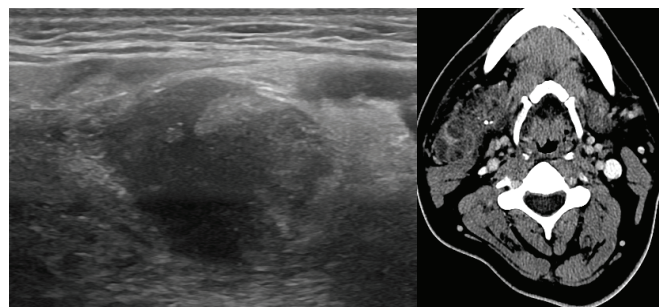


Şəkil 1. Sağ çənəaltı vəzin sialadeniti. USM və KT təsvirlər

Abses – kəskin sialadenit abses formalaşması kimi ağırlaşma bilər. Absesi yaranan səbəblər, dehidratasiya və ekskretor axacaqların daş və ya fibroz səbəbinə obstruksiyasıdır. Bu da öz növbəsində infeksiya faktorunun aktivliyi üçün zəmin yaradır [17, 23].

Abseslər USM-də kənarları qeyri-dəqiq, arxa hissəsində akustik güclənmə olan, hipoexogen və ya anexogen strukturlar şəklində təsvir olunur [10, 23] (şəkil 2). Bəzən abses boşluğunda çöküntü və hiperexogen xırda hissəciklər şəklində qaz qabarcıqları da görülə bilər. Tam formalaşmış abses hiperexogen “halo” (ətraf dairəvi struktura) ilə əhatə olunur [4]. Abses boşluğuna USM dəstəyi ilə terapevtik drenaj həyata keçirilir [20, 23].

KT müayinədə abseslər hipodens və bəzi hallarda çoxkamaralı olur [17] (şəkil 2).

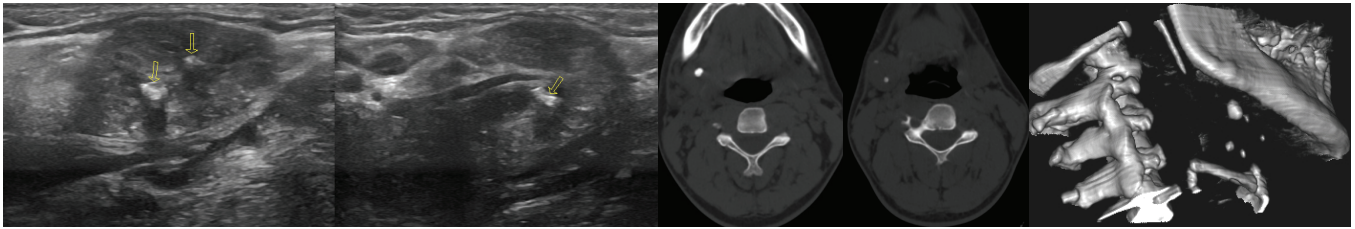


Şəkil 2. Sağ qulaqətrafi vəzin absessi. USM və KT təsvirlər

Xroniki sialadenit – USM-də xroniki iltihabi proses zamanı tüpürcək vəzlərin ölçüləri normal və ya kiçilmiş, konturları irrequlyar, strukturu qeyri-homogen, hipoexogen və adətən rəngli Dopplerdə hipovaskulyar olur. Vəz toxuması boyunca çoxsaylı, kiçik ölçülü, girdə və ya oval formalı, hipoexogen və ya anexogen sahələr izlənilir [10]. Belə hallarda diferensial diaqnostik sıraya sarkoidoz və digər qranulomatoz xəstəliklər, Şeqren sindromu, disseminasiya olunmuş limfoma, hematogen metastazlar və İİV pozitiv pasiyentlərdə xoşxassəli limfoepitelial zədələnmələr daxildir [6].

Xroniki sialadenitlərdə ənənəvi sialoqrafiya zamanı axacaqların qeyri-bərabər genişlənməsi və yaxud stenotik və genişlənməmiş sahələrin ardıcılığı müşahidə olunur [4].

MR təsvirdə xroniki sialadenit zamanı T1-də qeyri-homogen aşağı siqnal intensivliyi, T2-də orta və yüksək siqnal intensivliyi müşahidə olunur. Uzunmüddətli sialadenit zamanı atrofiya hesabına siqnalın intensivliyi



Şəkil 3. Sağ çənəaltı vəz axarlarında daşlar. USM və KT təsvirlər

azalmış olur. MR sialoqrafiyada axacaq genişlənməsi sahələri və ya əsas axar diametrinin kəskin dəyişikliyi aşkarlanır [19].

Xroniki sklerozlaşan sialadenit – xroniki sialadenitlərin spesifik forması olub, həm kliniki, həm də radioloji olaraq bədxassəli prosesi simulyasiya edir və ədəbiyyatla Küttner tumoru kimi də qeyd olunur [1, 2]. USM-də vəzin heterogen parenximası fonunda kiçik ölçülü çoxsaylı, dağınıq hipoexogen fokuslar izlənilir [2]. Bəzən Küttner tumoru normal vəz parenximası fonunda fokal, hipoexogen, heterogen ocaqlar şəklində aşkarlanır [1, 2]. Bütün şübhəli halların incə iynə aspirasion biopsiya (İİAB) üsulu ilə təsdiqlənməsi məsləhətdir [1, 20].

MR təsvirdə Küttner tumoru T1-də zəif hipointens; T2, STIR və DWI sekanslarda zəif hiperintens olur [1].

Qranulomatoz sialadenit – nadir halda rast gəlinir. US əlamətləri nonspesifikdir: ölçüsü normal və ya böyümüş tüpürcək vəzidə, tək və ya çoxsaylı hipoexogen sahələr və ya diffuz exogenlik azalması şəklində olur [11]. Rəngli Doppler müayinədə hipervaskulyar ola bilər [5].

Böyük tüpürcək vəzilərinin mikobakterial infeksiyası, kliniki olaraq vəz kütləsi kimi eyni şəkildə aşkarlanırsa bilər [7]. Chou və başqaları [7] vəzəmin parenximal tipində, fokal, intraparotid, daxilində boşluq və ya boşluqlar olan anexogen sahələr təsvir edirlər. Tüpürcək vəzi aktinomikozu US təsvirdə bəd xassəli şişi xatırlada bilər; kənarları kələ-kötür hipoexogen sahə kimi aşkar-

lanır [4].

Sialolitiaz – tüpürcək vəzi daşları 60-90% hallarda çənəaltı vəzidə lokalizasiya olunur və çoxsaylı ola bilər. Parotid vəzlər 10-20% hallarda zədələnmə bilər [4].

Klassik radioqrafiyada, intraqlandulyar və kiçik ölçülü daşlar qaçırıla bilər, yalnız 20% sialolitlər radio-kontrastdır. KT müayinəsi daşların vizualizasiyasına imkan verir, lakin onların hansı axacağın daxilində olması haqqında dəqiq məlumat vermir [4] (şəkil 3). Rəqəmsal sialoqrafiya submandibulyar axar və intraqlandulyar axar sisteminin təsvirində standart texniki metod olaraq qalır [19]. HRUS noninvaziv metod kimi, sialolitiazda kliniki şübhə olduqda ilkin üsul olaraq, xüsusilə Avropa ölkələrində istifadə olunur [3] (şəkil 3). Bəzi müəlliflər iddia edir ki, ölçüsü 2 – 3 mm-dən kiçik olan sialolitlər arxa akustik kölgənin olmamasına görə vizualizasiya olunmaya bilər, lakin bu məqalələr 1980-ci illərə aiddir, hal-hazırda istifadə olunan cihazlar yüksək görüntü imkanına malikdir [4].

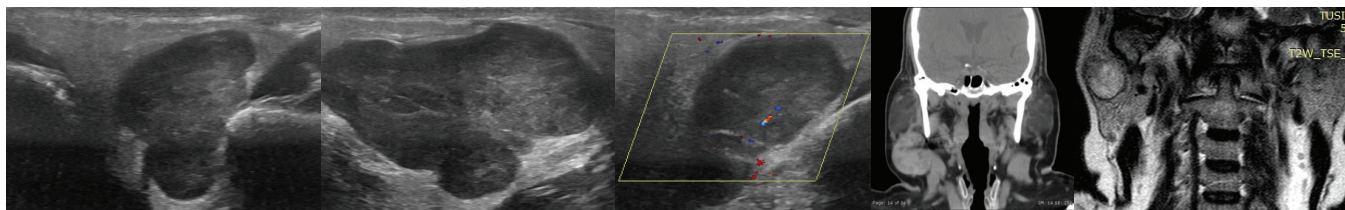
Sialolitiazın exoqrafik əlaməti, arxa hissəsində akustik kölgə olan hiperexogen struktur şəklindədir. Axar obstruksiyası olan simptomatik hallarda, genişlənməmiş axar aydın izlənilir [4].

Xroniki duktal sialolitiazda, xroniki və ya rekurrent iltihab hesabına tüpürcək vəzi öz funksiyasını itirə bilər. Xəstəliyin bu mərhələsində, dilatasiya olunmamış axarlarda olan daşları təyin etmək çətin olur. Varton axarının ağız boşluğuna açılan dəliyinə yaxın və ya orta hissəsində yerləşən daşları daha yaxşı vizualizasiya etmək üçün bəzən USM zamanı ağız boşluğu daxilindən təzyiq etmək lazım gəlir [4].

Təxminən 50%-ə yaxın pasiyentlərdə sialolitiazlar iltihabi proseslə birgə rast gəlinir. Hiperexogen qaz qabarcıqları tüpürcəklə qarışıq şəkildə Varton axarı daxilində daşları maskalaya bilər və bu diaqnostik səhv sayılır [3].

Sialoz – qeyri iltihabi, nonneoplastik, rekurrent, ağrısız tüpürcək vəzi şişkinliyi olub, adətən bilateral və əsasən parotid vəzilərdə olur. Sialozların endokrin xəstəliklər, az qida qəbulu, hepatik sirroz, xroniki alkoqolizm və ya müxtəlif çatmamazlıq xəstəlikləri ilə (o cümlədən avitaminozlarla) əlaqəli olduğu təsvir olunmuşdur [24]. USM-də ölçüləri böyümüş, dərin zonaları çətinliklə izlənmə, daxilində fokal ocaqlar olmayan və güclənmiş qan təchizatı olan hiperexogen tüpürcək vəziləri təsvir olunur [11].

Şeqren sindromu – xroniki autoimmun xəstəlik



Şəkil 4. Sağ qulaqətrafi vəzdə pleomorf adenoma. USM, KT və MR təsvirlər

olub, əsasən 40 yaşdan yuxarı qadınlarda rast gəlinir. Tüpürcək və gözyaşı vəzilərdə intensiv olaraq limfositik və plazmatik hüceyrə infiltrasiyası və destruksiya ilə xarakterizə olunur [14]. Əsas klinik simptomlar ağızda və gözdə quruluğun olmasıdır.

Şeqren sindromunun son mərhələsinin US əlamətlərinə qeyri-homogen vəz toxuması fonunda dağınıq, çoxsaylı, kiçik ölçülü, oval şəkili hipoeoxogen və ya aneoxogen sahələr daxildir. Ölçüsü 2 sm olan və ya tez böyüyən ocaqlara biopsiya məsləhətdir [11]. Adətən, bu sahələrin sərhədləri aydın, vəz toxumasının qan təchizatı yüksək olur [11, 14]. Hipoeoxogen və ya aneoxogen sahələr limfatik hüceyrələrin infiltrasiyası hesabına dağılmış tüpürcək vəzi parenximası və dilatasiya olunmuş axarlardır.

Şeqren sindromu tez-tez reaktiv və limfoproliferativ xəstəliklərlə assosiativ olur [14]. Şeqren sindromunun disseminasiya olunmuş limfoma ilə diferensial diaqnostikası çətindir.

Xoşxassəli şişlər – böyük tüpürcək vəzilərin ən çox rast gəlinən xoşxassəli şişləri pleomorfik adenoma (qarıışıq şiş) və Uortinşişidir (adenolimfoma, sistadenolimfoma, papillyar limfomatoz sistadenoma). Kliniki olaraq hər ikisi tədricən böyüyən, ağrısız kütlələrdir [13]. Kiçik ölçülü şişlər radioloji müayinələr zamanı təsadüfi aşkarlanır. USM-də bu şişlərdə bir neçə oxşar əlamətlər tapılır, buna görə adətən US-lə xoş və bədxassəli şişlər arasında diferensial diaqnostika etmək mümkün olmur [17].

Pleomorfik adenoma – bir çox hallarda parotid vəzilərdə (60%-90%), 40-50 yaşlı insanlarda rast gəlinir, lakin müxtəlif yaşlarda da aşkarlanması mümkündür [13, 16, 24]. Qadınlarda daha çox təsadüf olunur [16]. Adətən solitar, unilateral, tədricən böyüyən və asimptomatik olur [13, 16]. Nadir hallarda maliqnezasiyaya uğrayır və hətta metastazları mümkündür.

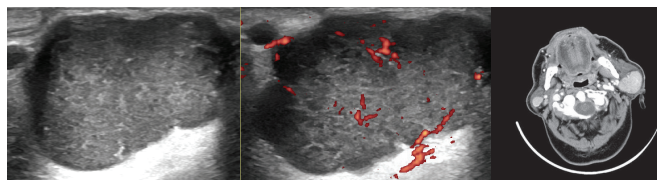
Pleomorfik adenoma dəqiq konturlu, paylı quruluşlu və çox hallarda kalsifikatlar daşıyan şişdir. Paylı quruluş DD-da əsas patoqnomonik əlamət sayılır [5]. Bir çox müəlliflər homogenlik əlamətini də DD-ya əlavə edirlər, lakin bu əlamət şişin daxili tərkibindən asılıdır; yüksək rezolyusiyalı transdüserlər istifadə etdikdə, çoxsaylı internal əlavələr hesabına qeyri-homogen olması aşkarlanır [19] (şəkil 4). Böyük ölçülərdə strukturu heterogen olur.

Pleomorfik adenomaların vaskulyarizasiyası çox vaxt zəif və ya heç olmur (hətta çox həssas energetik Doppler istifadə etdikdə belə), amma hipervaskulyar da

ola bilər [5]. Qeyri-adekvat cərrahi sonrası pleomorfik adenomalar adətən multifokal olaraq residiv verə bilər [16].

Uortinşişi (ədəbiyyatda Warthin tumoru kimi tanınır) – 5% – 10% təşkil etməklə, tüpürcək vəzilərin xoşxassəli şişləri arasında ikinci ən çox rast gəlinən şişdir. Əsasən kişilərdə, 50 – 60 yaşdan yuxarı daha sıx rast gəlinir [16]. Uortinşişinin siqaret çəkənlərdə yaranması ədəbiyyatda öz əksini tapmışdır [13]. Adətən solitar, unilateral olur və tədricən böyüyür. Təxminən 50% - 60% hallarda, bilateral və ya multifokal olur [16]. Sporadik hallarda bu şişin epitelial komponenti bəd transformasiyaya uğraya bilər [16].

USM-də Uortinşişi çox vaxt daxilində çoxsaylı aneoxogen sahələr olan, aydın konturlu, oval və hipoeoxogen ocaq kimi təsvir olunur. Bir çox hallarda hipervaskulyar, bəzən hipovaskulyar olur [13] (şəkil 5). KT-də klassik olaraq dəqiq konturlu, solid-kistik strukturalı, daxilində kalsifikatlar olmayan, heterogen ocaq kimi təsvir olunur. Daxilində mural düyünün olması bu şişin patoqnomonik KT əlamətidir [17] (şəkil 5).



Şəkil 5. Sol qulaqətrafi vəzdə Uortin şişi. USM və KT təsvirlər

Pleomorf adenomanın paylı quruluşda, Uortin şişi daxilində aneoxogen sahələrin olması tam patoqnomonik əlamətlər sayılmır, çünki bu əlamətlər bir çox digər şişlərdə, o cümlədən bəd mənşəli şişlərdə də tapıla bilər [4, 16, 24]. USM-də aneoxogen sahələr kimi aşkarlanan makroskopik kistik strukturlar digər xoşxassəli şişlərdə (pleomorf adenoma, bazal hüceyrəli adenoma), bədxassəli şişlərdə (mukoepidermoid və asinik hüceyrəli karsinoma), absesləşmiş və ya nekroza uğramış limfa düyünlərində və xoşxassəli limfoepitelial zədələnmiş İİV-pozitiv pasiyentlərdə ola bilər [18]. Bəzən Uortin şişi sadə kista formasında aşkarlana bilər və bu halda kistik karsinomalardan (mukoepidermoid və asinik hüceyrəli karsinoma) və xoşxassəli kistalardan (limfoepitelial kistalar) diferensiasiya etmək lazım gəlir [18].

Digər xoşxassəli şişlər – tüpürcək vəzilərdə digər xoşxassəli şişlər (onkositoma, bazal hüceyrəli adenoma və s.) nadir rast gəlir. Bu şişlərin differensiasiyası USM vasitəsilə mümkün deyil. Tüpürcək vəzilərdə nonepiteli-

al şişlər arasında hemangiomalar, lipomalar və nevrinomalar (və ya şvannomalar) aşkarlanırsa [11, 15, 21].

Hemangiomalar ən çox körpələrdə rast gəlinir, daxilində sinusoidal sahələr və kalsifikasiyalar olan heterogen strukturalı zədələnmə şəklində aşkarlanır [21]. Rəngli və energetik Dopplerdə yalnız tək damar seqmenti aşkarlanırsa [11]. Körpələrdə hemangiomanın USM-si zamanı homogen, zəif paylı quruluş, exogen arakəsmələr və rəngli Doppler görüntülərdə həddən artıq yüksək vaskulyarizasiya izlənə bilər [5]. Pseudo-anevrizmalar və ya arteriovenoz fistulalar kimi digər vaskulyar zədələnmələr nadir də olsa, parotid vəzdə rast gəlinə bilər [21]. Neyrogen şişlərin daxilində bir çox hallarda anexogen sahələr olur [15]. Lipomalar adətən oval şəkilli və hipoxogen olub, daxilində hiperexogen xəttşəkilli strukturlar izlənilir [11].

Bədxassəli şişlər – tüpürcək vəzilərinə bir çox hallarda rast gəlinən bədxassəli şişlər mukoepidermoid karsinoma və adenoid kistik karsinomadır [18]. Adenokarsinoma, skvamoz və asinik hüceyrəli karsinomalar nisbətən az rast gəlinir. Parotid vəzidə fokal zədələnmələr 30%-dən aşağı bədxassəli olduğu halda, çənəaltı vəzidə təxminən 50%-i bədxassəlidir [16].

Mukoepidermoid karsinoma əsasən 30 – 50 yaş arasında rastlanır. Mukoepidermoid karsinoma infiltrasiya, metastatik və progressivliyə görə bir neçə diferensasiya mərhələsində görülə bilər; çətin diferensasiya olunan formaları daha aqressivdir [10]. Şişin makroskopik və təsviri görünüşü onun bədlük dərəcəsiindən asılıdır [10, 12]. Adenoid kistik karsinoma yavaş böyüyür, sinir infiltrasiya etmə xüsusiyyətilə seçilir və gec metastazları sıxdır [10].

USM-də tüpürcək vəzilərin bədxassəli şişləri klassik olaraq qeyri-düzgün konturlu, hipoxogen və heterogen strukturlu olur [10,12]. Bəzi hallarda bədxassəli şişlər düzgün konturlu və homogen strukturalı ola bilər [10]. US, KT və MRT müayinələrində bədxassəli şişlərin daxili strukturu yalnız solid deyil, həmçinin kistik və ya daxilində mural düyün olan kistik quruluşda ola bilər [18]. Bədxassəli şişlər pleomorf adenomada olduğu kimi paylı quruluşlu da ola bilər [4].

Bədxassəli şişlərin vaskulyarizasiyası patognomik əlamət sayılmır. Bradley və əməkdaşları [5] yüksək intratumoral vaskulyar rezistentlik indeksi nümayiş etdirən şişləri yüksək bədl riskli hesab edirlər. Metastatik dəyişikliyə uğramış limfa düyünlərinin varlığı şişin bədxassəli olduğunu birmənalı təsdiq edir. Çox nadir hallarda bədxassəli şişlər multifokal və ya bilateral,

bəzən xoşxassəli şişlərlə birgə ola bilər [19].

US, KT və MRT müayinələrində kiçik ölçülü şişlərin və metastazların diferensasiyası olduqca çətin, çünki 20 mm-dən kiçik diametrlə və düzgün konturlu bədxassəlişişlər, xoşxassəli əlamətlər nümayiş etdirə bilər: düzgün, aydın kənarlar və homogen struktur [24].

Metastazlar – tüpürcək vəziləri metastatik proseslə nadir hallarda zədələnir. Tüpürcək vəzilərə metastaz verən birincili şişlər baş və boyun nahiyədə, həmçinin regional yerləşə bilər. Melanoma, süd vəzi və ağciyər xərçəngi intraparotid limfa düyünlərinə metastaz verə bilər [19]. Böyrək xərçəngi metastazları nadirdir [4].

US, KT və MRT müayinələrində metastazlar aydın konturlu və oval olur [11]. Çoxsaylı metastatik zədələnməni bəzi iltihabi əlamətlərdən, Şeqren sindromu və qranulomatoz xəstəliklərdən fərqləndirmək çətinlik törədir [14].

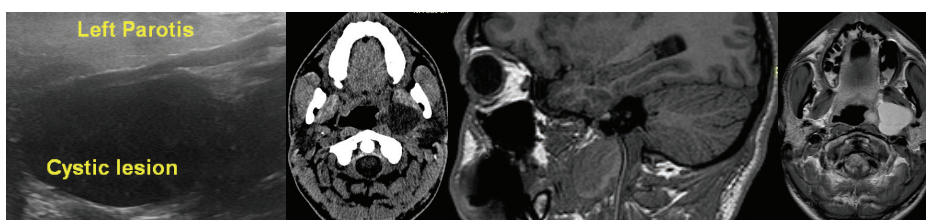
Limfoma – tüpürcək vəzilərin limfoma ilə birincili zədələnməsi nadirdir [6]. Kliniki olaraq tüpürcək vəzi limfomaları bir çox hallarda ağrısız olur və progressiv böyüyür [8]. Adətən autoimmun xəstəliklər, bir çox hallarda Şogren sindromu və bəzən revmatoid artritlə əlaqəli olur [14].

Tüpürcək vəzi limfoması USM-də solitar, hipoxogen, homogen ya heterogen zədələnmə kimi, oval və ya paylı quruluşlu, kələ-kötür konturlu və bəzən daxilində hiperexogen arakəsmələr şəklində görülür [6, 9, 19]. Belə ki, bu əlamətlər patognomik deyil və USM vasitəsilə limfomanın, tüpürcək vəzilərin digər neoplastik və nonneoplastik proseslərindən dəqiq diferensasiyası mümkün deyil. Bu halda əsasən KT və MRT müayinələri daha sıx istifadə olunur [19].

Şeqren sindromunu simulyasiya edən çoxsaylı zədələnmə olan prosesləri, həmçinin başqa müayinə metodları vasitəsilə də diaqnoz etmək çətin olur (məsələn MRT) [19]. Boz şkala USM-də limfomatoz limfa düyünləri bütün US əlamətlərə görə bəsit kistanı xatırlada bilər [6].

Kistalar – tüpürcək vəzilərin sadə kistaları nadir rast gəlinir, anadangəlmə və qazanılmış ola bilər. Bəzi qazanılmış kistalar şiş, daş və ya iltihab səbəbindən tüpürcək vəzi axacaqlarında obstruksiya nəticəsində yaranır [4, 24]. Kistalar adətən USM-də anexogen, KT-də hipodensitiv, MR T1-də hipointens və T2-də hiperintens görüntüdə təsvir olunurlar [10, 17] (şəkil 6).

İİV-pozitiv pasiyentlərdə xoşxassəli limfoepitelial zədələnmələr çoxsaylı kistalar şəklində görülə bilər [6].



Şəkil 6. Sol parotisdə I-li qəlsəmə yarığı kistası. USM, KT və MR təsvirlər

Buraxıla biləcək diaqnostik səhvlərə “psevdoqista” görünlü limfoma, Uortin şişinin kistoz forması, limfoepitelial zədələnmələr, mərkəzində nekrotik dəyişiklik və ya maye toplanması olan metastatik limfa düyünləri aiddir [19].

Travma – tüpürcək vəzilərin travmatik zədələnmələri əsasən parotid vəzdə rast gəlinir, çünki digər böyük vəzilər çənə sümüyü tərəfindən qorunur. Zədələnmə sonrası diaqnostik müayinələrdə hematoma, digər maye tərkibli yığıntılar (məsələn sialosele), parotid vəzdə və ya ətraf strukturlarda fistula görülə bilər [19]. Üz siniri və Stenon axarı zədələnmələrində KT, MRT və sialoqrafiya istifadə olunur [4].

Açar sözlər: yüksək rezolyusiyalı ultrasəs; kompüter tomoqrafiya; maqnit rezonans tomoqrafiya; sialoqrafiya; tüpürcək vəzilərin patologiyası; diferensial diaqnostika

ƏDƏBİYYAT

1. Abu A., Motoori K., Yamamoto S., et al. MRI of chronic sclerosing sialoadenitis. //Br J Radiol. 2008, v.81, p.531-6.
2. Ahuja A., Richards P., Wong K., et al. Kuttner tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: sonographic appearances.// Ultrasound Med Biol 2003,v.29,p. 913–919.
3. Alyas F., Lewis K., Williams M., et al. Diseases of the submandibular gland as demonstrated using high resolution ultrasound. //Br J Radiol 2005, v. 78, p.362–369.
4. Biaek E., Jakubowski W. et al. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions, and Pitfalls // RadioGraphics. 2006, v.26.p.745-763.
5. Bradley M., Durham L., Lancer J. The role of colour flow Doppler in the investigation of the salivary gland tumour. Clin Radiol 2000, v. 55, p. 759–762.
6. Chiou H., Chou Y., Chiou S., et al. High-resolution ultrasonography of primary peripheral soft tissue lymphoma. //J Ultrasound Med 2005, 24, p.77–86.
7. Chou Y.H., Tiu C.M., Liu C.Y., et al. Tuberculosis of the parotid gland: sonographic manifestations and sonographically guided aspiration. //J Ultrasound Med 2004, v.23, p.1275–1281.
8. Dunn P., Kuo T., Shih L., et al. Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. //Acta Haematol 2004, v. 112, p. 203–208.
9. Eichhorn K., Arapakis I., Ridder G. Malignant non-Hodgkin's lymphoma mimicking a benign parotid tumor: sonographic findings.// J Clin Ultrasound 2002,v. 30, p. 42–44.
10. Goto T., Yoshiura K., Nakayama E., et al. The combined use of US and MR imaging for the diagnosis of masses in the parotid region. //Acta Radiol 2001,v.42,p. 88–95.
11. Gritzmann N., Rettenbacher T., Hollerweger A., Macheiner P, Hubner E. Sonography of the salivary glands. //Eur Radiol 2003,v. 13, p. 964–975.
12. Howlett D., Kesse K., Hughes D., Sallomi D. The role of imaging in the evaluation of parotid disease. //Clin Radiol 2002, v.57, p.692–701.
13. Kim J., Kim E., Park C., Choi Y., Kim Y., Choi E. Characteristic sonographic findings of Warthin's tumor in the parotid gland. //J Clin Ultrasound 2004, v. 32, p. 78–81.
14. Masaki Y., Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. //Autoimmun Rev 2004,v.3, p.175–182.
15. Oncel S., Onal K., Ermete M., Uluc E. Schwannoma (neurilemmoma) of the facial nerve presenting as a parotid mass. //J Laryngol Otol 2002, v. 116, p.642–643.
16. Renehan A., Gleave E.N., Hancock B.D., Smith P., McGurk M. Long-term follow-up of over 1000 patients with salivary gland tumours treated in a single centre. //Br J Surg 1996,v. 83, p.1750–1754.
17. Rudack C., Jörk S., Kloska S. et al. Neither MRI, CT nor US is superior to diagnose tumors in the salivary glands – an extended case study. //Head Face Med 2007,v. 3, p.19-24
18. Suh S.I., Seol H., Kim T., et al. Acinic cell carcinoma of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. //J Comput Assist Tomogr 2005, v.29, p.121–126.
19. Thoeny H. Imaging of salivary gland tumours. //Cancer Imaging. 2007, v.7, p.52-62
20. Tsung-Lin Yang, Chun-Nan Chen. Optimizing Clinical Utility of the Ultrasound-guided Core Biopsy for Head and Neck Tumor.// Journal of Medical Ultrasound. 2014, v.22, p.152-157.
21. Wong K., Ahuja A., King A., Yuen E, Yu S. Vascular lesions of parotid gland in adult patients: diagnosis with high-resolution ultrasound and MRI. //Br J Radiol 2004, v.77,p.600–606.
22. Ying M., Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. I. Normal lymph nodes. //Clin Radiol 2003, v. 58, p.351–358.
23. Yoon S., Yoon D., Kim S., et al. CT differentiation of abscess and non-infected fluid in the postoperative neck. //Acta Radiol. 2013, v.54, p.48-53.
24. Yousem D. , Kraut A., Chalian A. Major salivary gland imaging// Radiology. 2000.v.216, p. 19-29

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Н.Г.Кулиева, А.А.Абдуллаев, Н.А.Аскеров, Ш.Ш.Османов, Р.Р. Казиева, Г.Г.Насирова
Национальный центр онкологии, г.Баку

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME CLINICAL INDICATORS IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECTAL CANCER

N.Guliyeva, A.Abdullayev, N.Askarov, Sh.Sh.Osmanov, R.Kaziyeva, G.Nasirova

The stage of the process, the localization of the tumor in the organ, its histological form, the degree of tumor pathomorphism after adjuvant therapy, and the histologically determined distance of the tumor resection margin with the tumor have the greatest prognostic significance for general and disease-free survival of patients with rectal cancer after combined treatment. The identification of prognostic factors will facilitate the development of individual, optimal programs for the treatment and screening of patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, prognostic significance, the survival of patients

На современном этапе развития медицины в мировой онкологической практике отмечаются значительные успехи в лечении ряда заболеваний, еще не так давно имеющих крайне неблагоприятный прогноз. В большинстве случаев улучшение результатов достигается при использовании мультимодальной терапии, с применением комбинированных и комплексных методов./2,3,11/ Принимая во внимание тот факт, что к настоящему моменту имеется широкий арсенал современных диагностических и лечебных средств, еще более актуальную роль приобретает оптимизация адекватного, рационального и экономически оправданного алгоритма обследования, при котором клиническая интерпретация и реальная оценка полученных данных, соответственно, обусловит и выбор необходимого метода лечения/1,9,13/. Этот постулат в большой степени можно отнести к лечению больных раком прямой кишки (РПК), что объясняется значительной вариабельностью применяемых методов лечения данной патологии при различных клинических ситуациях./4,7,8/ Следует отметить, что в вопросах лечения больных РПК до настоящего времени остается множество разногласий, а важнейшие показатели его эффективности - выживаемость больных и длительность безрецидивного периода в течение достаточно долгого периода времени, по данным различных литературных источников, существенно не улучшились./5,12,13/ В результате представляется очевидным, что одним из составляющих успеха комбинированного лечения больных РПК является четкое представление о тех факторах в клинической картине, которые могут реально оказать влияние на течение и исход лечения. В оценке общей кли-

нической картины немаловажная роль принадлежит и ряду биохимических тестов, среди которых заметное место занимает определение опухолевых маркеров (ОМ) в сыворотке крови (СК). Рядом исследователей подчеркивается, что к настоящему моменту не выявлено ОМ, обладающего абсолютной специфичностью и дающего однозначный ответ на наличие или отсутствие злокачественного процесса. В то же время, по данным литературы, а также нашим собственным наблюдениям, в среднем у 86,3% больных РПК интегративная оценка количества онкомаркеров РЭА, Са 19-9, Са 242, обладающих различной специфичностью, указывает на их изначальное повышение, а наблюдение за их динамикой в процессе лечения и последующего наблюдения повышает чувствительность и прогностическую значимость метода до 95,6%/10/.

Целью настоящего являлось выявление прогностической значимости отдельных клинических показателей у больных РПК для определения групп риска, расширения возможностей скрининга и оптимизации тактики лечения.

Проанализированы результаты обследования и лечения 363 больных РПК с наличием T2-4N0-2M0 стадий заболевания в период проведения неoadьювантной ЛТ в пролонгированном режиме. Все больные РПК были обследованы в соответствии с современными стандартами, принятыми в Национальном центре онкологии. Для установления диагноза и стадии заболевания проводился диагностический комплекс: колоноскопия с иммуногистохимическим исследованием биоптата, ультразвуковая томография органов брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого

таза, рентгенологическое или КТ исследование органов грудной клетки, а по показаниям - и обзорное исследование брюшной полости, электрокардиограмма, ряд биохимических тестов, при необходимости использовались более специфические методы - радионуклидный, дополнительные тесты для выявления сопутствующих патологий и др. После установления диагноза и уточнения стадии заболевания на основе коллегиального решения со стороны хирурга, лучевого и химиотерапевта планировалась тактика лечения.

Большинство пациентов находилось в возрастном промежутке 41-70 лет, несколько преобладали мужчины. Опухоль чаще локализовалась в средне- и нижне -ампулярных отделах прямой кишки, имела смешанную или экзофитную форму роста, значительно преобладала аденокарцинома. У 53,7 % больных РПК уже на стадии обследования было установлено наличие регионарных метастазов, у 219 (60,3%) выявлено наличие сопутствующих заболеваний в компенсированной форме или же требовавших небольшой симптоматической коррекции. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась гипертоническая болезнь различной степени тяжести, хроническая ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хронический гастрит, гепатит, реже – хронический панкреатит, аденома предстательной железы, фибромиома матки

При анализе биохимических показателей крови была выявлена корреляция установленной клинически и инструментальными методами стадии РПК и показателей онкомаркеров: по мере нарастания стадии заболевания, возрастало и процентное количество больных РПК с повышенными показателями ОМ РЭА в сыворотке крови (таблица №1). В то же время, не отмечалось его выраженной специфичности в отношении величины символов Т и N. Между тем, значения ОМ Са 19-9 более заметно возрастали при увеличении символа N. Значения ОМ Са 242 оказались более специфичными для идентификации степени инвазии стенки кишки. Таким образом, выявлена наибольшая специфичность ОМ РЭА для определения стадии РПК, ОМ Са 19-9 – к наличию регионарных метастазов, а Са-242 – к степени инвазии стенки кишки., мочекислый диатез и др. Зачастую отмечалось сочетание нескольких заболеваний. (таблица №1)

Больным РПК проводилась предлучевая подготовка с использованием КТ симуляции: на основании информации о первичной опухоли (GTV), областей субклинического распространения опухолевых клеток и региональных лимфатических узлов (CTV) индивидуально планировался объем мишени (PTV), который впоследствии контролировался и при необходимости корректировался с помощью системы «PORTAL VISION». Пролонгированный курс

неoadьювантной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) проводился методом 3D конформной терапии, Rapid Arc или IMRT на линейных ускорителях «Clinac». ДЛТ проводилась в конвенциональном режиме, как правило, до суммарной очаговой дозы (СОД) 60,0 Гр. Согласно принятым международным стандартам, в 1-ю и 5-ю недели облучение сочетали с полихимиотерапией (ПХТ) -5 FU, лейковорин по общепринятой методике.

Результаты и обсуждение. Все полученные данные были проанализированы и обработаны методами вариационной статистики/6 /. Полученные результаты оценивались у больных РПК, полностью завершивших курс адьювантной химиолучевой терапии и радикально оперированных в сроки в среднем через 1,0-2,0 месяца после ее завершения.

У 215 больных после оперативного вмешательства изучался также патоморфоз опухоли, достигнутый в результате адьювантной терапии.

Основным критерием оценки ближайших и отдаленных результатов нами была принята выживаемость больных РПК. Мы исходили из предпосылки, что этот показатель непосредственно обусловлен отсутствием рецидивов и удовлетворительным качеством жизни. Полученные данные представлены в таблице N3.

При анализе выживаемости больных при различных величинах рТ, характеризующих степень инвазии стенки кишки, на всех этапах пятилетнего наблюдения наиболее высокая выживаемость, как и следовало предполагать, отмечалась у пациентов с рТ2-при прорастании мышечного слоя кишки. Наиболее низкая –при рТ4, при распространении за пределы серозной оболочки, а при показателе рТ3- с прорастанием субсерозного слоя и выходе в параректальную клетчатку, показатели выживаемости имели срединные значения. Обращает на себя внимание тот факт, что кривая годового выживаемости снижается более стремительно при рТ4, что еще более выражено в показателях безрецидивной выживаемости. В то же время, независимо от величины показателя, более резкое снижение как общей, так и безрецидивной выживаемости, наблюдается между 3-м и 5-м годами наблюдения ($p \leq 0,05$). Еще более выраженные различия отмечены при анализе сроков жизни у больных РПК с наличием или отсутствием регионарных метастазов. Если в первые 1-3 годы наблюдения различия не столь велики -в среднем 4,0-12,0%, то в период 3- 5 лет общая выживаемость больных РПК с наличием регионарных метастазов ниже по сравнению с больными без метастазов в среднем на 30%, а без рецидива-до 40%.

При анализе выживаемости больных РПК при различных локализациях опухоли отмечено, что наибольший процент годового выживаемости больных РПК отмечается при локализации опухоли

Таблица №1. Показатели онкомаркеров в сыворотке крови у больных РПК при различных стадиях заболевания

Стадия заболевания	Количество больных с повышенными значениями ОМ (M ± m%)		
	РЭА	Ca - 19-9	Ca 242
T ₂ N ₀ M ₀	70,7 ± 0,8	69,6 ± 0,8	77,8 ± 0,7
T ₂ N ₁₋₂ M ₀	72,8 ± 0,9	75,0 ± 0,8	78,9 ± 0,7
T ₃ N ₀ M ₀	79,0 ± 0,7	76,9 ± 0,7	86,4 ± 0,6
T ₃ N ₁₋₂ M ₀	77,4 ± 0,7	86,2 ± 0,6	86,6 ± 0,6
T ₄ N ₀ M ₀	85,4 ± 0,6	78,3 ± 0,7	92,9 ± 0,3
T ₄ N ₁₋₂ M ₀	85,2 ± 0,6	86,7 ± 0,6	91,7 ± 0,4

в средне-ампулярном отделе, наибольшая амплитуда значений зарегистрирована с локализацией в ректосигмоидном и ниже – ампулярном отделах. Обращает на себя внимание тот факт, что до третьего года наблюдения разница в цифровых величинах общей и безрецидивной выживаемости при каждой локализации не столь велика, с третьего года выраженные различия отмечаются только при опухолях ниже-ампулярного отдела, достигая максимума в пятый год наблюдения как при опухолях ниже-ампулярного, так и ректосигмоидного отдела прямой кишки.

Анализ показателей годовой выживаемости при различных гистологических формах опухоли выявил наиболее высокие значения при высокодифференцированной (в первый год наблюдения ни у одного больного не отмечался рецидив), несколько ниже-среднедифференцированной аденокарциноме, превышая более, чем в 4 раза, самые низкие показатели - при недифференцированном и перстневидно-клеточном раке, а также при слизистой форме аденокарциномы.

Нами также была исследована прогностическая значимость пола и возраста больных РПК. При этом не было выявлено достоверных различий в выживаемости мужчин и женщин, но присутствовала выраженная тенденция к улучшению результатов в возрастной группе 51-60 лет, что в наибольшей степени проявлялось между третьим и пятым годами наблюдения. В то же время, наиболее высокий процент рецидивов уже после первого года наблюдения отмечался в возрастной категории ≤40 лет. Заметная тенденция к улучшению результатов лечения отмечалась у больных с экзофитным ростом опухоли, что особенно достоверно прослеживалось на пятом году наблюдения (p<0,05). Несколько худшие результаты при эндофитном росте по сравнению со смешанными формами были статистически недостоверны (p>0,05).

Наличие сопутствующих заболеваний в компенсированном состоянии, не являющихся противопоказанием для всего комплекса лечебных мероприятий, существенно не отразилось на результатах. В то же время, их наличие создавало определенные сложности в реализации программы лечения, но их

удавалось разрешить путем симптоматической коррекции на основании консультаций специалистов соответствующего профиля.

В 22,3±2,2% случаев на протяжении 5 лет наблюдения, наряду с локо-регионарными рецидивами, у больных РПК отмечались и метастазы в отдаленные органы - в печень, реже - в кости или легкие, у 2 больных - в головной мозг. У 15,4±1,9% больных за этот же период времени отдаленные метастазы отмечались вне наличия локо-регионарного рецидива. При сравнительной оценке нами не было выявлено достоверных зависимостей метастазирования от клинических факторов, но отмечалась тенденция к его увеличению при недифференцированной форме опухоли (p>0,05). Как уже отмечалось выше, у 215 больных РПК проводилось иммуногистохимическое исследование удаленного препарата. Полученные данные представлены в таблице N2

Таблица №2. Количество выживших больных при различных гистологических характеристиках постоперационного биоптата (M±m)

Степень лучевого патоморфоза	Годы наблюдения (M±m)		
	Без рецидива*		
	I	III	V
I-II	66,7±3,2	41,9±3,4	22,3±2,8
	40,2±3,3*	24,8±2,9*	15,7±2,5*
III-IV	94,2±1,6	70,4±3,1	61,5±3,3
	88,1±2,2*	69,2±3,1*	47,4±3,4
Расстояние края резекции от дистального края опухоли			
<4 см	89,4±2,1	59,3±3,5	44,8±3,4
	70,2±3,1*	44,1±3,4*	28,9±3,1*
≥4 см	95,2±1,5	62,9±3,3	76,5±2,9
	90,1±2,0*	51,6±3,4*	67,1±3,2*

Как видно из таблицы, более низкая выживаемость отмечалась у больных с I-II степенью лучевого патоморфоза, что проявлялось уже с первого года наблюдения, а к пятилетнему сроку выживаемость больных с наличием III-IV степени патоморфоза опухоли была выше почти в 3 раза. Соответственно, в последней группе соотношение общей и безрецидивной выживаемости было менее значительным

($p \leq 0,05$). Еще менее выражено это соотношение у больных РПК с расстоянием края резекции от дистального края опухоли ≥ 4 см по сравнению с пациентами, у которых данное расстояние было < 4 см, что еще раз подтверждает значимость этого параметра в возникновении рецидивов заболевания.

Таким образом, анализ ряда клинических показателей у больных РПК с целью выявления их потенциальной прогностической значимости, наряду с повышением скрининговых возможностей, путем поиска более индивидуальных схем лечения для определенных категорий больных, может способствовать его оптимизации.

На основании полученных данных можно было прийти к нижеследующим выводам: 1) Наиболее значимыми прогностическими факторами у больных раком прямой кишки являются стадия процесса, локализация опухоли в органе, ее гистологическая форма; 2) Влияние каждого из этих факторов имеет свои различия при мониторинге позадовой общей и безрецидивной выживаемости больных раком прямой кишки; 3) Для уточнения диагноза, стадии заболевания, скрининговых исследований у больных раком прямой кишки, наряду с другими методами, целесообразна оценка опухолевых маркеров в сыворотке крови; 4) Степень патоморфоза опухоли после адьювантной терапии, а также гистологически определяемое расстояние края резекции с опухолью оказывает значительное влияние на общую и безрецидивную выживаемость больных РПК; 5) Выявление прогностических факторов будет способствовать разработке индивидуальных, оптимальных программ для лечения и скрининга больных раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, прогностическая значимость, выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д.А. Алиев, А.А.Абдуллаев, Р.С. Зейналов, Ф.А. Марданлы, А.А.Керимли, Н.Г.Кулиева. // К вопросу о ранней диагностике злокачественных опухолей толстой кишки. // Азербайджанский медицинский журнал., 2008, №4, с.12-17.
2. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Добродеев А.Ю. Непосредственные результаты радикальных операций в условиях комбинированного лечения рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал, 2016, т.15, №1.
3. Гусарева Н.А., Розенко Л.Я., Непомнящая Е.М. с соавт. Неoadьювантная лучевая терапия рака прямой кишки // Современные проблемы науки и образования 2017, №2, ISSN 2070-7428
4. Помазкин В.И. Метаанализ влияния опыта и специализации на отдаленные результаты хирургического лечения колоректального рака. // Вопросы онкологии 2010, т.56, с.359-365
5. С.Ə.Əliyev, İ.H. İsayev. Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi. nəzəri, əsasları, tətbiqi, nəticələri. // Bakı-2012, 1227 s.
6. С.Ə.Əliyev, İ.H. İsayev, K.İ.Kazımov, A.T.Əliyev Kliniki onkologiyada radioterapiyanın nəticələrinin qiymətləndirilməsi kriteriyaları // Bakı-2017. 151 s.
7. N.A.Əskeroğlu, N.H.Guliyeva, Ə.Ə.Abdullayev, T.Ömerov // Hepatopankreatoduodenal alan organları, mide, çəmbər və düz bağırsak kanserinin yaygın şəkillərinin tanısal laparoskopisi // Turkish journal of endoskopik laparoskopik, Minimali İnvazive Surgery, 2011, v.18, s.82
8. Bond J. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas // Semin. Gastrointest. Dis. 2000, v. 11, p. 176–184.
9. Fletcher R.H. Colorectal cancer screening on stronger footing // N.Engl.J.Med., 2008, v. 359, p. 1285–1288
10. Guliyeva N., Akbarov K., Kazimov K., Aliyev A., Nasirli A. Clinical Aspects of monitoring of cancer markers in rectal cancer // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ, материалы съезда, 2012 г., №364. с.174
11. Maluta S., Romano M., Dall'oglio S., Genna M., Oliani C., et.al. Regional hyperthermia added to intensified preoperative chemo-radiation in locally advanced adenocarcinoma of middle and lower rectum // Int. J. Hyperthermia. 2010, v. 26, p. 108–117.
12. Musters G., Buskens C., Bemelman W., Tanis P. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis // Dis Colon Rectum. 2014. v. 57, p.1129-1139
13. Sahn V., Burling D. The new NHS colorectal cancer screening programme and the potential role of radiology? // Br. J. Radiol. 2007, v. 80, p. 778–781.

TERAPEVTİK PROFİLLİ XƏSTƏXANA ŞƏRAİTİNDƏ AŞKARA ÇIXARILAN KOLOREKTAL TÖRƏMƏLƏR, XƏRÇƏNG VƏ XƏRÇƏNGÖNÜ VƏZİYYƏTLƏR

N.Z.Süleyman, Y.Z.Qurbanov, Z.M.Süleymanov, İ.Ə. Həsənov, H.K.Muradov, M.S.Novruzova
Azərbaycan Tibb Universiteti,
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.

COLORECTAL NEOPLASMS, CANCER AND PRECANCEROUS CONDITIONS REVEALED IN A HOSPITAL OF THE THERAPEUTIC PROFILE

N.Suleyman, Y.Gurbanov, Z.Suleymanov, İ.Hasanov, H.Muradov, M.Novruzova

This investigation is an active prospective cross-sectional study.

We investigated the extensiveness of the colorectal derivatives, cancer and precancerous conditions revealed in the colonoscopy and in the histopathological examination at 241 patients and at 48 healthy persons.

At 68 patients (23,5%) were found the colorectal neoplasms (56 patients - 23,2%; 12 healthy persons – 25%; prevalence ratio is 0,928). The 5,6% of them was inflammatory polyps, the 30,6% is hyperplastic polyps, the 64% is adenomas (55,6 tubular; 5,6% villos; 2,8 tubulo-villos). At 9 patients (3,7%) from 241 were founded the colorectal cancer. The extensiveness of the colorectal cancer in the age of ≥ 41 years patients was 7,4%.

Key words: colorectal neoplasms, cancer, precancerous conditions

Xərçəng əleyhinə mübarizənin müasir strateji istiqamətlərindən biri də əhali arasında xərçəngin və şişönü vəziyyətlərin erkən diaqnostikasından və müalicəsindən ibarətdir [1]. Çünki bütün dünyada olduğu kimi Azərbaycanda da onkoloji xəstəliklərin sayı hər il artan xətt üzrə inkişaf edir [2]. Amerika Xərçəng Cəmiyyətinin (ACS) məlumatına görə bu ölkədə kolorektal xərçəng bədxassəli törəmələr arasında üçüncü yeri, xərçəngdən ölüm halları arasında isə ikinci yeri tutur [3]. Ümumdünya Qastroenteroloji Təşkilatının (WGO) Praktik Təlimatında (2008) qeyd olunub ki, hər il dünya üzrə kolorektal xərçənglə 1000000-dan artıq yeni xəstələnmə və 500000-dən çox ölüm hadisəsi baş verir [4]. 2013-cü il məlumatına görə Azərbaycanda bədxassəli törəmələrin strukturunda kolorektal xərçəngin ekstensivlik göstəricisi kişilərdə 4,9%, qadınlarda isə 4,0% təşkil etmişdir [5]. Kolorektal xərçəng təkcə risk qrupuna daxil olan insanların tibbi problemi deyil, həm də ailənin və dövlətin ciddi bir sosial problemidir. Buna görə də dünyanın hər yerində və o cümlədən Azərbaycanda da kolorektal xərçəngin və xərçəngönü vəziyyətlərin erkən mərhələdə aşkara çıxarılmasına böyük əhəmiyyət verilir [1,2]. Bu problemə həsr olunmuş elmi ədəbiyyatın təhlili göstərir ki, kolorektal xərçəngin və adenamatoz poliplərin axtarışında (screening) nəcisdə gizli qantesti, laylanaraq qopub ayrılmış DNT (exfoliated DNA) testi, ikiqat kontrastlı bariumlu irriqoqrafiya, kompüter tomoqrafik kolonoqrafiya və kolonoskopiya kimi müayinə metodlarından istifadə olunmalıdır. Bununla belə adıçəkilən metodlardan yalnız kolonoskopiya və buzaman şübhəli mənbədən biopsiya götürülməsi və

histopatoloqlar tərəfindən araşdırılması təkcə xərçəngin deyil, həm də xərçəngönü vəziyyətlərin müəyyən olunmasına imkan verir. Buna görə də endoskopik müayinə üsulu kolorektal xərçəngin axtarılmasında “qızıl standart” hesab olunur [3,4,6,7].

Tədqiqatın məqsədi: Alt gastrointestinal şikayətlərlə terapevtik profilli xəstəxanaya müraciət edən şəxslərdə həyata keçirdiyimiz kolonoskopik müayinədə və bu zaman götürdüyümüz biopsiya materialının histopatoloji tədqiqində aşkara çıxarılan kolorektal törəmələrin, xərçəngin və xərçəngönü vəziyyətlərin ekstensivlik göstəricilərini araşdırdıq.

Material və metodika: Elmi iş 2009 – 2017 illər ərzində Bakı şəhərindəki Oksigen, Hayat və Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Terapevtik klinikalarında “aktiv prospektiv köndələn tədqiqat” (active prospective cross-sectional study) üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Tədqiqata kolonoskopik müayinədən keçirdiyimiz yaşı 6 ilə 83 arasında olan 289 şəxs (89 kişi və 200 qadın, orta yaş $43,6 \pm 14$ il) daxil edilmişdir. Bunların 241 nəfəri (73 kişi və 168 qadın, orta yaş $42,4 \pm 14,3$ il) alt abdomində ağrı, qanama, xroniki qəbizlik, xroniki ishal və iki həftədən artıq davam edən defekasiya vərdişindəki dəyişiklik şikayətləri ilə müraciət etdiyinə görə xəstə qrupuna (XQ) daxil edildi. Kolonoskopik müayinədən keçirdiyimiz 48 nəfərin (16 kişi və 32 qadın, orta yaş $49,6 \pm 10,6$ il) isə heç bir şikayəti yox idi, onlar nəzarət məqsədi ilə müayinə olunmaq istəyənlər olduğuna görə nəzarət qrupuna (NQ) daxil edildilər.

Kolonoskopiya hazırlıq mərhələsində bağırsaqları təmizləmək məqsədi ilə Fortrans, Fleet Phospho-soda

Cədvəl 1. Kolonoskopiya olunmuş şəxslərin yaş və cins göstəriciləri

	Cins	Yaş					Cəmi N(%)
		≤30	31-40	41-50	51-60	≥61	
XQ	Kişi	20(27,4%)	18(24,7%)	16(21,9%)	15(20,5%)	4(5,5%)	73(30,3%)
	Qadın	30(17,9%)	52(30,9%)	28(16,7%)	37(22,0%)	21(12,5%)	168(69,7%)
	Cəmi	50(20,7%)	70(29,0%)	44(18,3%)	52(21,6%)	25(10,4%)	241(100%)
NQ	Kişi	2 (12,5%)	3(18,75%)	7(43,75%)	2(12,5%)	2(12,5%)	16(33,3%)
	Qadın	-	5 (15,6%)	6(18,8%)	17 (53,1%)	4(12,5%)	32(66,7%)
	Cəmi	2 (4,2%)	8(16,7%)	13(27,0%)	19(39,6%)	6(12,5%)	48 (100%)

və ya Pikoprep istifadə edildi. Anesteziya və ya sedasiya xəstələrin istəyinə uyğun olaraq mütəxəssis həkim anestezioloqlar tərəfindən həyata keçirildi. Endoskopik müayinə Olympus CV və ya Pentax alətləri ilə icra olundu.

Müayinə olunanların 224 nəfərində total kolonoskopiya həyata keçirildi. 289 şəxsin hamısında rektum, 282 nəfərdə rekro-siqmoidal sahə, 276 nəfərdə dalaq ayrılıyına qədər, 255 nəfərdə qalxan çənbər bağırsağa qədər, 235 nəfərdə isə kor bağırsağa qədər baxılan sahələr makroskopik olaraq dəyərləndirildi. Kolonoskopiya zamanı aşkara çıxarılan dəyişikliklərin törəmə kimi dəyərləndirilməsi Paris (2002) təsnifatına uyğun olaraq həyata keçirildi [8]və98 şəxsdən diaqnostik məqsədlə biopsiya alındı. Alınmış biopsiyaların yalnız 61-ni təhlil etmək imkanımız oldu ki, bunların da 35 törəmə kimi dəyərləndirilmiş patoloji ocaqdan götürülmüşdü.

Statistiki hesablamalardan variasiya analizi üsulu ilə orta hesabı göstərici (M), bu göstəricinin orta kvadratik meyli (σ), standart xətası (m), minimal (min), maksimal (max) qiymətləri və 95% etibarlılıq intervalları hesablanmışdır. Qrupların göstəriciləri arasındakı fərqi dürlütlüyü ($p < 0,05$) qeyri-parametrik Kruskal-Uollis (Kruskal-Wallis) meyarı ilə qiymətləndirilmişdir. Diskriminant analiz üsulu ilə göstəricilərin pay (%) miqdarı və bu göstəricinin orta xətası (mp) hesablanmışdır. Alınmış rəqəmlərin statistik işlənməsi və müqayisəsi üçün Pirsonun uyğunluq meyarından, digər adıyla, Fişerin dəqiq testindən (χ^2) istifadə olunmuşdur. Klinik müşahidələrin daha həssas təhlilini aparmaq məqsədi ilə hər bir qrupda xəstəliklərin başvermə şansları ($\$$), müqayisə qruplarında isə şanslar nisbəti ($\$N$) və yayılma nisbəti (Prevalence ratio) hesablanmışdır[9]. Statistiki hesablamalar Microsoft Office Exel 2010 və SPSS paket programının vasitəsi ilə yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi:

Müayinədən keçirdiyimiz şəxslərin yaşını və cinsini göstərən Cədvəl 1-dən aydın olur ki, XQ-kı 73 kişi pasiyent arasında yaşı 61 və daha çox olanların sayı cəmi 4 nəfərdən ibarətdir (5,5%), digər yaş qruplarında isə müayinə olunanların sayı 15-20 arasında dəyişir (20,5-27,4%). XQ-kı 168 qadın pasiyentlərin cəmi 21 nəfərinin (12,5%) yaşı ≥ 61 idi və bu da kişi pasiyentlərdə olduğu kimi, digər yaş qrupları ilə müqayisədə nisbətən azdır. Bənzər tendensiya NQ-da da özünü göstərir və buna

əlavə olaraq bu qrupda olan 32 qadın arasında yaşı 30 və daha az olan pasiyentimiz yox idi. Alt qastrointestinal şikayətlərə görə kolonoskopiya olunanların arasında yaşı 31 ilə 40 arasında olan şəxslər (29,0%) üstünlük təşkil edirdi, NQ-da isə 51-60 yaş qrupunda olanlar çoxluqda idi (39,6%).

Alt abdomendə ağrıya görə müayinə olunanların 32,1 \pm 6,4%-də; hematokoziyaya görə müayinə olunanların 31,2 \pm 5,3%-də; xroniki qəbizliyə görə müayinə olunanların 11,1 \pm 3,5%-də; xroniki ishala görə müayinə olunanların 13,6 \pm 7,3%-də; defekasiya vərdişlərinin pozulmasına görə müayinə olunanların isə 37,5 \pm 17,1%-də endoskopik olaraq törəmə görüldü. Ağrısı olan şəxslərin 1,9%-də, qanaması olan şəxslərin 9,1 \pm 3,3%-də, qəbizliyi olanların isə 1,2%-də kolorektal xərçəng xəstəliyi aşkar etdik. NQ-da xərçəng xəstəliyinə rastgəlməsək də, müayinə etdiyimiz hər dörd nəfərdən birində (25,0 \pm 6,3%) yoğun bağırsağın selikli qişasının törəməsinə rast gəldik. Ümumiyyətlə kolonoskopik müayinədən keçirdiyimiz 289 şəxsin 68 nəfərində (23,5 \pm 2,5%) kolon və rektumun selikli qişasının törəməsi, 9 nəfərində (3,1 \pm 1,0%) isə xərçəng xəstəliyi aşkara çıxarıldı.

Ədəbiyyat məlumatlarına görə Türkiyənin müxtəlif bölgələrində kolorektal poliplərin rastgəlmə tezliyi 20-30% arasında dəyişir, yoğun bağırsağın xərçəngi isə 3-14% olaraq göstərilir və bu məlumatlar bizim göstəricilərdən çox da fərqlənmir [10,11,12]. İngilisdilli ədəbiyyatdakı məlumatlara gəlincə; buradakı rəqəmlər daha yüksəkdir, belə ki, İtaliyada kolonoskopiya zamanı 37-38%, Amerikada isə 40-60% halda polip aşkara çıxarıldığı göstərilir [13,14,15]. Göründüyü kimi buradakı rəqəmlər bizim göstəricilərdən iki dəfə yüksəkdir. Ümumiyyətlə elmi ədəbiyyatın təhlili yoğun bağırsağın törəmələrinin irqdən, milliyətdən, coğrafi mövqedən və xüsusən də müayinə olunanların yaşından ciddi şəkildə asılılıq göstərdiyini ortaya qoyur.

Bizim tədqiqatda endoskopik görünüşünə görə polip olan törəmələrin 5,9 \pm 2,9%-i saplı; 94,1 \pm 2,9%-i isə sesil, yəni geniş əsaslı idi. Türkiyədə bu göstəricilər müvafiq olaraq 29,8 və 70,2% şəkildə ədəbiyyatda yer almışdır [10]. Kolonoskopiya əsnasında aşkara çıxardığımız törəmələrin 58,3 \pm 8,7%-i tək; 41,7 \pm 8,2%-i isə çoxsaylı idi. Bu göstərici üzrə ədəbiyyat məlumatları (68,7%-tək, 31,3%-çoxsaylı) bizim rəqəmlərlə tam ola-

raq üst-üstə düşməsə də, aradakı fərq statistiki baxımdan dürüstlük göstərmir [10]. Yapon müəlliflər qeyd edirlər ki, tək törəmələrin maliqnezasiya qabiliyyəti aşağıdır və 1-4% halda bədləşmə baş verir, çoxsaylı poliplərin isə 20%-i bədləşməyə meyillidir [16].

Müayinə etdiyimiz şəxslərdə aşkara çıxartdığımız törəmələr ölçülərinə görə $75,0 \pm 5,3\%$ halda $\leq 5\text{mm}$; $16,2 \pm 4,5\%$ halda 6-10mm; $2,9 \pm 2,0\%$ halda 11-20mm; $5,9 \pm 2,9\%$ halda isə 21mm və daha böyük idi. Türk mənbələrində bu rəqəmlər müvafiq olaraq 61,9%-17,9%-15,3% və 4,9% kimi göstərilib [10]. Müqayisədən görünür ki, Türkiyədə 11-20mm ölçüdə olan poliplərin rastgəlmə tezliyi bizim pasiyentlərə nisbətən 5 dəfə çoxdur. Ölçüsü 21mm və daha böyük olan törəmə sayı bizim tədqiqatda təxminən 6%-dir, bu ölçüdəki poliplərdə maliqnezasiya ehtimalının 70,8% olduğunu nəzərə alsaq [17], bu qəbildən olan insanların sağlamlığının ciddi təhdid altında olduğunu görürük.

Endoskopik üsul ilə aşkara çıxardığımız törəmələrin $26,5 \pm 5,3\%$ -i rektumda; $25,0 \pm 5,3\%$ -i "S"-vari bağırsaqlarda; $16,2 \pm 4,5\%$ -i enən; $11,8 \pm 3,9\%$ -i köndələn; $14,7 \pm 4,3\%$ -i qalxan çəmbər bağırsaqlarda; $5,9 \pm 2,9\%$ -i isə kor bağırsaqlar və ileo-sekal valvda yerləşirdi. Ədəbiyyat məlumatına görə aşkara çıxarılan törəmələrin miqdarı rektumda 12,5-47%; "S"-vari bağırsaqlarda 10-47%, enən 13-29%; köndələn 16-20%; qalxan çəmbər bağırsaqlarda 3-9% və kor bağırsaqlarda isə 4-6% arasında dəyişir [10,18,19,20]. Göründüyü kimi bu göstəricilər də tədqiqatların yerinə, coğrafi mövqeyinə və yaşa görə dəyişir.

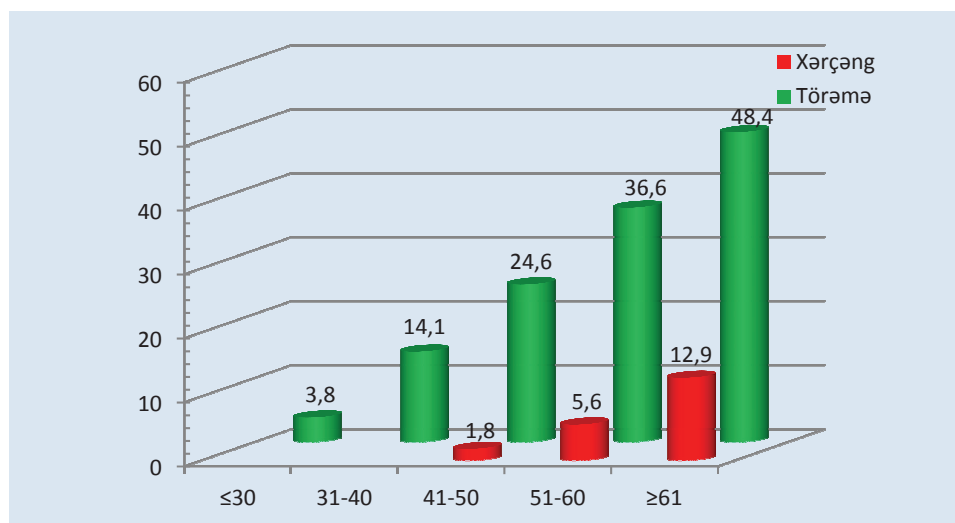
Ayrı-ayrı yaş qruplarında endoskopik müayinə ilə aşkara çıxardığımız xərçəng və törəmələrin rastgəlmə tezliyini əks etdirən Şəkil 1-dən görünür ki, 40 yaşın altındakı şəxslərdə kolorektal selikli qişanın epitelial mənşəli xərçənginə rast gəlməmişik. Lakin yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, qruplara ayırmadığımız halda, kolonoskopiya üsulu ilə müayinə etdiyimiz 289 şəxsin 9 nəfərində (3,1%) yoğun və düz bağırsağın xərçəng xəstəliyini aşkara çıxarmışıq.

Bu göstərici yaşı 41-50 arasında olan pasiyentlərimizdə 1,8%; 51-60 arasında olan pasiyentlərimizdə 5,6%; 61 və daha yaşlı pasiyentlərimizdə isə 12,9% idi. Xərçəngli xəstələrin hamısı alt abdominal şikayəti olanlara, yəni XQ aid idi və bu qrupdakı kolorektal xərçəngin rastgəlmə tezliyi 3,7% təşkil edirdi. Şəkil 1-dən məlum olur ki, bizim tədqiqatda kolorektal xərçəng xəstəliyi üçün risk yaşı 41-dən yuxarıdır. Bunu və bu qəbildən olan pasiyentlərimizin sayının 121 olduğunu nəzərə alsaq görürük ki, risk qrupunda kolorektal xərçəng xəstəliyinin ekstensivlik göstəricisi 7,4% təşkil edir.

Kolorektal xərçəng xəstəliyindən fərqli olaraq pasiyentlərimizdə aşkara çıxardığımız diferensasiya olunmamış törəmələrin rastgəlmə tezliyi isə 30 və daha aşağı yaş qrupunda 3,8% ikən, yaş artdıqca bu göstərici yüksəlir və ≥ 61 yaşlı şəxslərdə bu rəqəm 48,4%-ə qədər artmış olur ($p < 0,01$). Bizim araşdırmada törəmələrin yayılma nisbəti tədqiqat qrupları arasında 0,928-dir, yəni şikayət və simptomlardan asılı olmayaraq insanlarda törəmələrin rastgəlmə ehtimalı eynidir. Hər dekadaya görə dəyişən yaş qruplarında törəmələrin yayılma nisbəti, özündən əvvəlki dekada ilə müqayisədə ən yüksək göstəriciyə IV-də çatır – 3,5; V-də bu rəqəm – 1,4; VI-da – 1,9; VII-də isə 1,3 olaraq görünür.

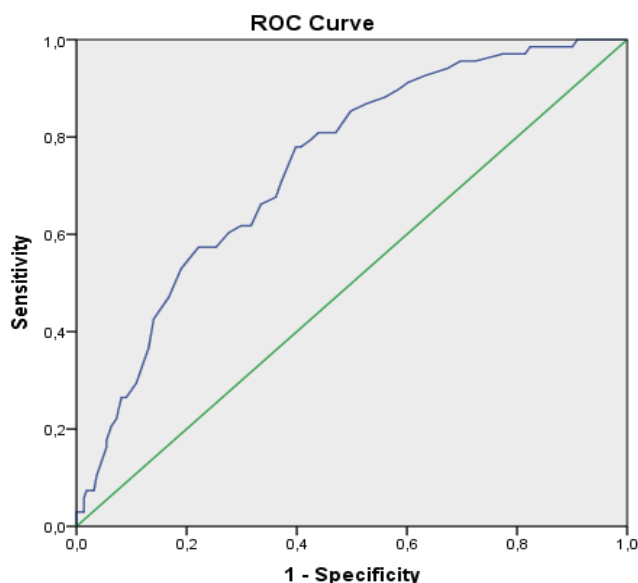
Ədəbiyyat məlumatlarına görə müxtəlif ölkələrdə kolonoskopiya əsnasında aşkara çıxarılan xərçəngli xəstələrin ekstensivlik göstəriciləri 0,5% və 13% (otrasəhəblə 5-6%) arasında, poliplərin rastgəlmə tezliyi isə 20-50% arasında dəyişməkdədir [3,4,5,10,11,18,21,22,23]. Bu mənbələrin demək olar ki, hamısında yaş faktoru ilə kolorektal xərçəng arasında müsbət korelyasiya olduğu göstərilir və bizim tədqiqat da bu baxımdan istisna deyil. Belə ki, tədqiqatımızın statistiki hesablamalarının nəticələrinə görə törəmə ilə yaş arasında Spirmannın (Spearman) qeyri parametrik korelyasiya əmsalı $\rho = 0,353$ olaraq ortaya çıxdı, bu isə hər iki göstərici arasında "orta səviyyəli" müsbət korelyasiya var deməkdir.

Hesablamaların nəticələrinə əsaslanaraq, kolonoskopiyani bir müayinə metodu kimi və törəməni isə



Şəkil 1. Kolorektal xərçəng və törəmələrin yaşa görə rastgəlmə tezliyi

aşkara çıxarılan xəstəlik kimi nəzərə alaraq, tədqiqatın həssaslığını və spesifikliyini əks etdirən ROC əyrisini (Receiver Operating Characteristic curve) qurduq. Şəkil 2-də təsvir olunmuş bu əyriyə görə bizim tədqiqatda Əyrinin Altındakı Sahənin (AUC – Area Under Curve) 95% etibarlılıq intervalındakı kəmiyyət göstəricisi 0,740 olaraq (Lower Bound – 0,677; Upper Bound – 0,804) ortaya çıxdı və bu tədqiqatın həm həssaslığının, həm də spesifikliyinin “yaxşı” qiymətlə dəyərləndirildiyi diapazona daxildir [9,24].

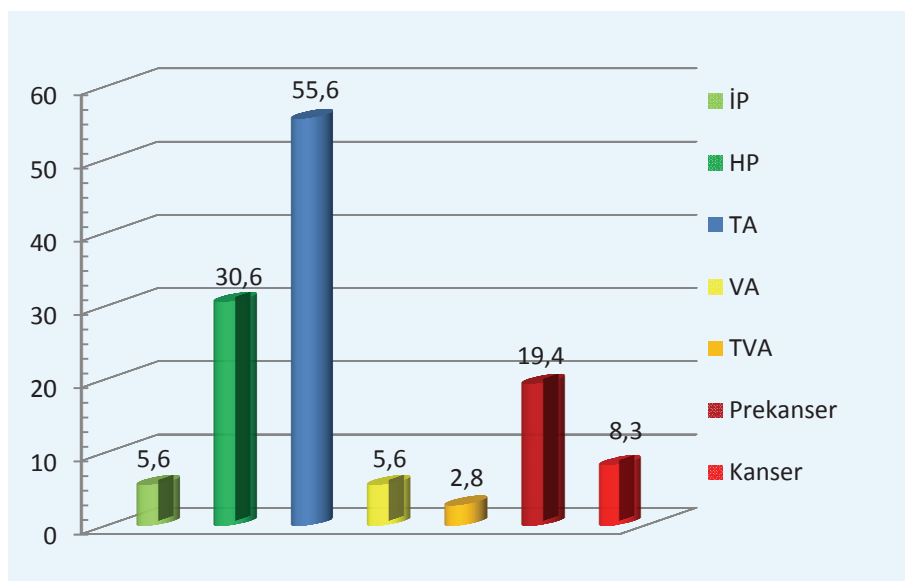


Şəkil 2. Törəmələrin kolonoskopik müayinə üsulu ilə aşkar olunmasının həssaslıq və spesifiklik göstəricisi – ROC Əyrisi (bizim tədqiqat üçün)

Tədqiqat zamanı aşkar etdiyimiz törəmələrdən aldığımız biopsiyaların histopatoloji müayinəsinin nəticələrini əks etdirən Şəkil 3-dən görünür ki, pasiyentlərimizdə rast gəldiyimiz törəmələrin 5,6%-i iltihabi polip (İP), 30,6%-i vəzli struktura malik hiperplastik polip (HP), 55,6%-i tubulyar adenoma (TA), 5,6%-i villoz adenoma (VA) və 2,8%-i isə tubulo-villoz adenoma (TVA) olmuşdur. Törəmələrdən İP və HP

üzrə əldə etdiyimiz nəticələr Türkiyədəki ədəbiyyat məlumatları ilə uyğundur və arada ciddi fərq yoxdur [10,11,18,20,21]. Rektum və kolon xəstəlikləri üzrə ən ciddi elmi mənbələrdən biri hesab olunan Kou Nagasakunun “Yoğun və düz bağırsağ xəstəliklərinin diferensial diaqnostikasi” əsərində qeyd olunur ki, histoloji quruluşuna görə poliplərin 2%-i HP, 51,6%-i TA, 14,7%-i VA və 21,5-i isə TVA olur [16]. Helmut Messmannın “Atlas of colonoscopy” əsərində isə rastgəlmə tezliyinə görə TA – 75%, VA – 10% və TVA da 15% olaraq göstərilir [25]. Göründüyü kimi histopatoloji təsnifata görə adenoma kimi dəyərləndirilən törəmələrin alt siniflərinin rastgəlmə tezliyi də ölkədən, coğrafi mövqedən, irqdən və yaşdan asılılıq göstərir.

Kolonoskopik müayinə əsnasında xərçəng olaraq dəyərləndirdiyimiz törəmələrin hamısının histopatoloji müayinəsi bu şişlərin adenokarsinoma olduğunu təsdiq etdi. Histopatoloji protokolların nəticələrinə görəkolonoskopiya zamanı aşkar etdiyimiz törəmələrin 8,3%-ni kolorektal xərçəng təşkil edirdi. Bu protokollarda kliniki baxımdan xərçəngönü vəziyyət kimi dəyərləndirilməsi mümkün olan metaplaziya (patoloji regenerasiya olduğuna görə), displaziya və hüceyrələrdə mitotik aktivliyin artması[26,27] hallarının rastgəlmə tezliyi isə 19,4% kimi yüksək bir rəqəmlə ifadə olunurdu. Baxmayaraq ki, son zamanlar hiperplastik poliplərin də bir qismindən xərçəng xəstəliyinin inkişaf etməsi sübuta yetirilmişdir [6]. Təbii ki, kolonoskopik müayinə əsnasında bu törəmələrin böyük əksəriyyəti polipektomiya və ya mukoza ektomiya üsulu ilə çıxarılır və məhz buna görə də pasiyentlərin gələcəkdə kolorektal xərçənglə xəstələnmə riski azaltmış olur. Məhz buna görədir ki, “The National Polyp Study” mərkəzi 23 illik müşahidə nəticələrinə əsaslanaraq qeyd edir ki, kolonoskopiya zamanı aşkara çıxarılan poliplərin təmizlənməsindən sonra bu insanlardakolorektal xərçəngə bağlı ölümlərin sayında 53% azalma müşahidə olunmuşdur [28].



Şəkil 3. Kolorektal törəmələrin histopatoloji xüsusiyyətlərini və rastgəlmə tezliyi

Nəticə: 1)Azərbaycanda terapevtik profilli xəstəxana şəraitində kolorektal törəmələrin rastgəlmə tezliyi $23,5 \pm 2,5\%$; yayılma nisbəti isə $0,928$ -dir. Aşkara çıxardığımız törəmələrin rastgəlmə tezliyi ilə müayinə olunanların yaşı arasında “orta səviyyəli” müsbət korelyasiya ($p=0,353$) vardır. 2)Kolorektal törəmələrin ayrı-ayrı yaş qruplarındakı yayılma nisbətindən ən böyük əmsali yaşı ≤ 30 ilə $31-40$ yaş qrupları arasındadır və bu rəqəm $3,5$ -ə bərabərdir. Buna görə də ölkəmizdə kolorektal törəmələrin profilaktik məqsədli kolonoskopiyası üçün yaş həddinin ≥ 31 olması məqsədəuyğundur. 3)Bizim tədqiqatın nəticələrinə görə kolonoskopik müayinəyə göstərişi olan şəxslərdə kolorektal xərçəng xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi – $3,7 \pm 1,2\%$; yaşı 41 -dən yuxarı olanlarda isə – $7,4 \pm 2,4\%$ -dir. Bu göstəricilərə görə əhali arasında kolorektal xərçəng xəstəliyinin profilaktikası məqsədi ilə həyata keçiriləcək kolonoskopiyaya üçün risk yaşı ≥ 41 olaraq görünür. 4)Azərbaycanda kolonoskopiyaya əsasında götürülən törəmələrdən götürülmüş biopsiyaların histopatoloji müayinəsi nəticəsində aşkara çıxarılan xərçəngözü vəziyyətlərin rastgəlmə tezliyi $19,4 \pm 6,6\%$ -dir. Buna görə də kolonoskopiyaya əsasında görülən bütün törəmələrin polipektomiya və ya mukozektomiya üsulu ilə xaric edilməsi kolorektal xərçəng xəstəliyi ilə mübarizədə mühüm əhəmiyyət kəsb edə bilər.

Açar sözlər: kolorektal törəmələr, xərçəng, xərçəngözü vəziyyətlər

ƏDƏBİYYAT

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Основные направления современной стратегии противораковой борьбы // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı 2013, №1, s. 1-8
2. Əliyev С.Ə., Əliyev Ə.С., Mərdanlı F.А., Kərimova N.Z. Xərçəngin qeydiyyatında populyasiya xərçəng registrinin rolu // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı 2015, №1, s. 103-105
3. Levin B., Liberman D.A., McFarland B., Smith R.A., Brooks D., Andrews K.S. et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008. // CA Cancer J Clin 2008; v.58: p 130-160
4. Winawer S., Classen M., Lambert R., Fried M., Dite P., Goh K.L., et al. Screening of Colorectal Cancer: <http://www.worldgastroenterology.org>
5. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Гулиев Ф.А. и соавт. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской республике за 2008-2013 гг. // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı 2014, №12, s. 32-38
6. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н. и соавт. Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака // Украинский журнал малоинвазивной та эндоскопической хирургии 2012, №116, с 35-55
7. Appalaneni V., Fanelli R., Sharaf R., Anderson M., Banerjee S., Ben-Menachem T. The role of endoscopy in patients with anorectal disorders. // Gastrointestinal Endoscopy 2010, v. 72, p 1117-1123
8. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. // Gastrointestinal Endoscopy 2003, v.58, p.3-43
9. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных / Методические рекомендации Москва 2012, 64 с.
10. Uçmak F., Tuncer E.T, Ekin N. ve ark. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Kolon Poliplerinin Sıklığı ve Özellikleri: Beş Yıllık Değerlendirme // Turkish J Colorectal Diseases 2016, v.2, s. 21-26
11. Yücel Y., Aktümen A., Aydoğan T. ve ark. Alt gastrointestinal sistem endoskopisi: 1800 olgunun reyrospektif analizi ve kolorektal kanser sıklığının belirlenmesi // ENDOSKOPI 2015, v.23, s 6-8
12. Bayram M., Köksal A.R., Boğa S. ve ark. Anemi nedeniyle yapılan gastroskopi ve kolonoskopi sonuçlarının değerlendirilmesi // ENDOSKOPI 2015, v.23, s 31-34
13. Radaelli F., Rondonotti E., Paggi S. et al. The Administration of Hyoscine N-butyl Bromide During Colonoscopy Does Not Increase the Adenoma Detection: A Randomized, Double-blind, Controlled study // The American Journal of Gastroenterology 2012, v. 107; Abstracts S225
14. Singh E., Chamberlain Sh. Colonoscopic Lesion Detection in Melanosis Coli-Stars in the Night Sky or a Dark Cave with Dim Torchlight? // The American Journal of Gastroenterology 2012, v 107, Abstracts S227
15. Godil A., Chang A., Foliente R. et al. Colorectal Polyp Detection Rate // The American Journal of Gastroenterology 2012, v 107, Abstracts S211
16. Нагасако Коу Дифференциальная диагностика заболеваний прямой и ободочной кишки: 1982 (www.colonoscopy.ru электронный вариант)
17. Su MY, Ho YP, Hsu CM et al. How can colorectal neoplasms be treated during colonoscopy? // World J Gastroenterology 2005, v. 11: p 2806-2810
18. Dölek Y., Yuyucu Karabulut Y., Topal F. ve ark. Gastrointestinal poliplerin boyut, lokalizasyon ve histopatolojik tipleriyle değerlendirilmesi // ENDOSKOPI 2013, v. 21, s 31-35
19. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey // J Clinical Pathology 1982, v.35, p 830-841
20. Eminler A.T., Sakallı M., Irak K. ve ark. Gastroenteroloji ünitemizde kolonoskopik polipektomi sonuçlarımız // Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2011, v. 10: s 112-115
21. Çakmur H., Anuk T., Önder T. ve ark. Kuzey-Doğu Anadolu bölgesinde Görülen Kolorektal Kanserlerin Özellikleri // Kolon Rektum Hastalıkları Dergisi 2015, v.25: s. 21-27
22. Nadir I., Türkay C., Kasapoğlu B. ve ark. Yaşlı popülasyonda kolonoskopi taraması yapılmalı mı? // Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2011, v. 10, s 28-31
23. Şahin A., Tunç N., Kılıç S. ve ark. Kolon polipleri sayı ve büyüklüğü malignite göstergesi olabilir mi? // ENDOSKOPI 2017, v.25, s 14-18
24. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В. и соавт. Статистические методы анализа в клинической практике // Проблемы эндокринологии, 2009; т.15, с. 48-55
25. Messmann H. /Atlas of colonoscopy Thieme, Stuttgart New York 2006, 236 p
26. Коган Е.А. Патоморфология предрака.// Росс.журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002, №2, с.54-58
27. Васильев В.А., Харченко В.А. Предрак толстой кишки: возможности диагностики, лечения, реабилитации, профилактики. Украинский НИИ морской медицины, Одесса /www.gastrohelp.od.ua
28. Zauber A., Winawer S., O'Brien M. et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths // N England J Med 2012, v.366, p 687-696

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL IC BFM 2002

Г.А. Алескерова, Р.С. Исмаил-заде, Н.А. Ахадова, А.А. Насирли
Национальный центр онкологии, г. Баку

TOXICITY IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ACCORDING TO TREATMENT PROTOCOL ALL IC BFM 2002

G. Aleskerova, R. Ismail-zade, N. Akhadova, A. Nasirli

ALL IC BFM 2002 is one of the popular treatment protocols in Pediatric oncology practice with promising outcome in acute lymphoblastic leukemia (ALL). We analyzed treatment related toxicity in 119 pediatric patients with ALL whom full therapy was given according to ALL IC BFM 2002. The children had their treatment in two hospitals (Moscow and Baku). All patients tolerated well therapy courses and in majority of patients observed toxicity did not result in delay of chemotherapy.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, protocol ALL IC BFM 2002, toxicity.

Острые лейкозы – это злокачественные опухолевые заболевания системы крови, первично поражающие костный мозг.[1] Основные цели лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) – эрадикация лейкозного клона, восстановление нормального кроветворения, а в результате – достижение длительной без- рецидивной выживаемости вплоть до полного выздоровления больных.[1] Анализ результатов и токсичности различных протоколов лечения ОЛЛ у детей в Азербайджане и России свидетельствует о повсеместном применении протокола.

Материалы и методы: Оценка токсичности терапии у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002, состоящий из субпротоколов I, II, M, HR I, HR II, HR III проведена по шкале NCI CTC [2] В анализ включены данные 119 больных, из них 35 пациентов из Детской клиники НЦО Азербайджанской республики и 84- из РОНЦ им. Блохина Н.Н. РАМН, НИИ Детской онкологии, Москва.

Результаты: Токсические гематологические эффекты цитостатиков в отношении лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови в соответствии со шкалой токсичности NCI рекомендовано оценивать у больных старше 5 лет. [2] Из 119 пациентов, среди которых проводилась оценка токсических явлений терапии, в возрастной группе старше 5 лет оказалось 69 (57,9%) больных. Гематологическая токсичность той или иной степени выраженности была характерна для всех больных.

Снижение лейкоцитов крови до 3/мл (лейкопения 1 ст.) было лишь у 3 (4,3%) больных из группы стандартного риска. У пациентов групп среднего и высокого риска снижение лейкоцитов было ниже 3/мл. Лейкопения 2 ст. (лейкоциты крови снижены до

2/мл) отмечалась в 13 (18,8%) случаях: 9 (13%) больных стандартной и 4 (5,8%) – средней групп риска. Снижение лейкоцитов крови до 1/мл (лейкопения 3 ст.) осложняла лечение 37 (53,6%) пациентам: 7 (10,1%) больных стандартной, 24 (34,8%) – средней и 6 (8,7%) – высокой групп риска. Лейкопения 4 ст. (лейкоциты крови ниже 1/мл) была характерна для 7 (10,1%) больных средней и 9 (13%) высокой групп риска.

Нейтропения наблюдалась у 53 (76,7%) больных: 1 ст. была у 2 (2,9%) больных стандартной группы риска. Снижение нейтрофилов крови до 1/мл (нейтропения 2 ст.) отмечалась у 15 (21,7%) больных: 12 (17,4%) стандартной и 3 (4,3%) средней групп риска. Нейтропения 3 ст. была отмечена у 17 (24,6%) больных стандартной, 9 (13%) средней и 7 (10,1%) высокой групп риска. При нейтропении 4 ст. нейтрофилы в крови снижаются менее 0,5/мл и данное состояние было у 19 (27,5%) пациентов: 8 (11,6%) средней и 11 (15,9%) высокой групп риска.

Лейкопения и нейтропения 4 ст., как правило, отмечались на 41-64 дни протокола и стали причиной нарушения сроков введения цитостатиков на 1-5 дней у 26 (38%) больных.

Тромбоцитопения при проведении протокола была 2-4 ст. и так же зависела от прогностической группы риска. Снижение тромбоцитов в крови от 74,9 до 50 /мл (2 ст.) отмечалось при стандартной группе 16 (23,2%) и 12 (17,4%) средней группе риска. Тромбоцитопения 3 ст. была у 4 (5,8%) больных стандартной, 9 (13%) средней и 8 (11,6%) высокой групп риска. Тромбоцитопения 4 ст. отмечена при 11 (15,9%) средней и 9 (13%) высокой группах риска. Во всех случаях тромбоцитопении ниже 20 тыс. про-

водились трансфузии тромбоконцентрата. У 3 больных с лейкопенией 4 ст. и развившимся инфекционным синдромом, трансфузии тромбоконцентрата проводились при уровне тромбоцитов 22-27 тыс.

Снижение гемоглобина у больных ОЛЛ при проведении протокола отмечалось 2-4 ст. токсичности. Вторая степень анемического синдрома (гемоглобин крови 8,0-9,9 г/дл) была в 13 (18,8%) случаях при стандартной и 6 (8,7%) при средней группах риска. Снижение гемоглобина 3 ст. (6,5-7,9 г/дл) отмечалось у 5 (7,2%) больных стандартной, 26 (37,7%) средней и 16 (23,2%) высокой групп риска. Гемоглобин ниже 6,5 г/дл (4 ст.) был отмечен у 1 (1,4%) больного средней и у 2-х (2,9%) высокой групп риска.

Следовательно, гематологическая токсичность 3-4 ст. (снижение лейкоцитов менее 1,9/мл; нейтрофилов менее 0,9/мл; тромбоцитов менее 49/мл и гемоглобина менее 7,9 г/дл) достоверно чаще встречалась в группе больных высокой группы риска ($p=0,02$). Отмеченная при проведении протокола гематологическая токсичность 3-4 ст. стала причиной удлинения интервалов между введениями химиопрепаратов (как правило, при проведении фазы 2) у 34 (28,6%) больных на 4,1±2,3 дня.

Среди метаболических нарушений, отмеченных на этапе индукции терапии, обращало внимание повышение калия при развитии синдрома острого лизиса опухоли. Выявленное повышение было 1 ст. (от 5,5 до 5,9 ммоль/л) и отмечалось у 8 (6,7%) больных группы высокого риска. Тем не менее, наблюдаемые эпизоды гиперкалиемии не являлись отражением метаболических токсических эффектов цитостатиков, а, более вероятно, стали результатом синдрома острого лизиса опухоли. При контроле электролитов крови при введении химиопрепаратов вне синдрома острого лизиса опухоли гипокалиемия 2-3 ст. отмечалась у 19 (15,9%) больных и требовала коррекции

проводимой инфузионной терапии. Изменений концентрации Na и Mg не отмечалось. Гипокальцемиа 3 ст., требовавшая коррекции, была выявлена у 5 (4,2%) больных. Отклонений от протокола лечения, обусловленных электролитными нарушениями в нашем исследовании не выявлено.

Кроме выше представленных вариантов токсичности, критерии NCI включают такие показатели, как потеря массы тела, индекс Карновского и инфекционные осложнения, объединенные в понятие «другая токсичность».[2] Потеря веса, отмеченная во время лечения, была у 49 (41,1%) и не превышала 5-9.9% - 1 ст. Индекс Карновского составлял 90-100% у 12 (10,1%) больных, 70≤90% – у 63 (52,9%), 50≤70% – у 23 (19,3%), 30≤50% – у 15 (12,6%) и <30% – у 6 (5%) пациентов. Инфекционные осложнения при проведении протокола были отмечены в 84 (70,6%) случаях и требовали парентерального назначения антибиотиков. Жизнеугрожающие инфекционные осложнения (сепсис, ССВО пневмония, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью II-III ст., инфекции мягких тканей), требовавшие назначения антибиотиков 2-3 линии и противогрибковых препаратов – у 36 (30,2%) больных и достоверно чаще ($p=0,02$) встречались у больных высокой группы риска по сравнению со стандартной – 12 (10,1%) против 2 (1,7%); и средней по сравнению со стандартной – 22 (18,5%) против 2 (1,7%). Инфекционные осложнения (как правило, в сочетании с проявлениями гематологической токсичности) стали причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов у 33 (27,7%) пациентов на 5,3±3,6 дней. Следовательно, наиболее частыми побочными эффектами цитостатиков при проведении протокола были гематологическая (1-4ст.), метаболическая токсичность (1-3ст.) и диспепсический синдром (1-3ст.) (таблица 1).

Таблица 1. Побочные токсические эффекты цитостатиков при проведении протокола

Токсичность	1ст.		2ст.		3ст.		4ст.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нефротоксичность	16	13,4	13	10,9	0	0	0	0
Гепатотоксичность	29	24,4	23	19,3	0	0	0	0
Диспепсический синдром	67	56,3	43	36,1	9	7,6	0	0
Нейротоксичность	12	10,0	0	0	0	0	0	0
Кардиотоксичность	14	11,8	0	0	0	0	0	0
Кожная	0	0	119	100	0	0	0	0
Коагулологическая	17	14,3	2	1,7	0	0	0	0
Дыхательная	0	0	0	0	0	0	2	1,7
Метаболическая	8	6,7	12	10,1	14	11,8	0	0
Гематологическая*								
Лейкопения	3	4,3	13	18,8	37	53,6	16	23,2
Нейтропения	2	2,9	15	21,7	17	24,6	19	27,5
Анемия	0	0	19	27,5	47	68,1	3	4,3
Тромбоцитопения	0	0	28	40,6	21	30,4	20	28,9

*Примечание: гематологическая токсичность оценивалась для пациентов старше 5 лет, которых в исследуемой группе было 69 (57,9% от всех больных, включенных в анализ токсичности терапии)

Нефротоксичность отмечена в 24,4% (1 ст. – 10,1% и 2 ст. – 14,3%) и характеризовалась повышением мочевины (до 2,5 N при 1ст. и до 5N при 2 ст.) и креатинина (до 1,5 N при 1ст. и до 3 N при 2 ст.). Протеинурия 1ст. (содержание белка в моче до 3г/л) была у 19 (15,9%) детей. Гематурия, так же характеризующая нефротоксические проявления среди больных, включенных в исследование, не отмечалась. Случаев нефротоксичности 3-4 ст. не было. В зависимости от прогностической группы риска степень выраженности нефротоксичности была следующей (таблица2):

Таблица 2. Нефротоксичность цитостатиков в зависимости от прогностической группы риска больных ОЛЛ (n=119)

Нефротоксичность	Стандартная группа риска		Средняя группа риска		Высокая группа риска	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1ст.	2	1,7	6	5,0	4	3,4
2ст.	1	0,8	4	3,4	12	10,0

Среди больных высокой группы терапевтического риска нефротоксичность 1-2 ст. встречалась несколько чаще, чем при стандартной и средней группах риска ($p=0,09$), что может быть обусловлено инициально большой опухолевой массой и биохимическими признаками синдрома острого лизиса опухоли при начале проведения химиотерапии.

Гепатотоксичность цитостатиков наблюдалась 1-2 ст., и отмечалась у 52 (43,7%) больных и проявлялась повышением билирубина и трансаминаз (до 2,5 N при 1ст. и до 5 N при 2 ст.). Более выраженные признаки гепатотоксичности – 3-4 ст. не отмечались.

Одной из причин повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови, наряду с введением цитостатиков, мог стать синдром острого лизиса опухоли, в результате распада клеток под действием гормонов и химиопрепаратов. Кроме того, биохимические проявления гепатотоксичности имели место, как правило, на 30-39 дни терапии, чему предшествовало введение L-аспарагиназы, циклофосфана и начало приема 6-меркаптопурина.

Сочетанное повышение трансаминаз и билирубина (до 1,5 N) было у 49 (41,2%) больных. Кроме того, повышение билирубина до 2 N наблюдалось у 2 больных (1,7%) с инфекционным синдромом, развившемся при проведении протокола и снижении нейтрофилов в общем анализе крови менее 0,5 тыс.

Гипоальбуминемия (менее 34 г/л) и гипопротейнемия (менее 60 г/л), ставшие показаниями для заместительной терапии альбумином, были отмечены у 51 (42,8%) пациента, из них в 20 (16,8%) случаях – в первые 2 нед. проведения протокола (пациенты с признаками синдрома острого лизиса опухоли с инициальным лейкоцитозом более 50 х 10⁹/л). К моменту окончания протокола I заместительная терапия альбумином была проведена 48 (40,3%) больным.

Диспепсический синдром (стоматит, тошнота/рвота, нарушения стула, клинико-лабораторно-инструментальные признаки панкреатита) 1-3 ст., отмеченный при проведении протокола, был у 119 (100%) больных. Ни в одном случае изменение сроков введения химиопрепаратов в связи с диспепсическим синдромом не отмечалось.

Стоматит 1-3ст., относящийся в соответствии со шкалой токсичности NCI к проявлениям диспепсического синдрома был отмечен у 55 (46,2%) пациентов. Наиболее тяжелые проявления стоматита при проведении протокола были 3ст. у 9 (7,6%) больных

и характеризовались появлением язв на слизистой оболочке полости рта, с сохранением способности принимать жидкую пищу. Данные проявления, как правило, отмечались на 31-36 дни терапии.

Отмеченные в нашем исследовании тошнота и рвота 1-2 ст. (100% пациентов) были обусловлены не только побочными эффектами цитостатиков, но и интоксикационным синдромом, средствами для наркоза (при постановке ЦВК, выполнении спинно-мозговых и костномозговых пункций), а также синдромом острого лизиса опухоли при проведении химиотерапии. Тошнота и рвота 3-4ст. не были характерными побочными эффектами.

Расстройства стула (диарея/запоры) осложнили терапию у 45 (37,8%) больных. Диарея 1ст и 2 ст. – у 15 (12,6%) и 11 (9,2%), соответственно. Диарея 3 ст. (с частотой жидкого стула до 10 раза/сут.) была у 2 (1,7%) больных. Задержка стула на период до 48 ч (2 ст.) наблюдалась у 13 (10,9%), до 96 ч и развитием паралитического илеуса – у 4 (3,4%) пациентов. Расстройства стула 4ст. в нашем исследовании не наблюдались.

Панкреатит 2 ст. был отмечен только у 1 (8,4%) больного. Более тяжелые панкреатотоксические эффекты не отмечались.

Побочные нейротоксические эффекты в виде кратковременной преходящей вялости были 1ст. и отмечались у 12 (10%) больных. Изменений настроения в виде умеренной депрессии родители отмечали у 11 (9,2%) детей, что может быть связано не только с проведением химиотерапии, но и с нахождением ребенка в клинике, проведением диагностических (в т.ч. инвазивных) процедур. Более выраженные (2-4 ст.) проявления нейротоксичности не были характерны при проведении протокола.

Среди кардиологических побочных эффектов

проводимой терапии у 14 (11,8%) больных отмечались транзиторные нарушения ритма и изменения АД на 5-10 мм.рт.ст. по сравнению с возрастной нормой. Клинико-инструментальных проявлений кардиотоксичности 2-4ст. не было.

Дерматологическая токсичность в виде транзиторной эритемы и облысение были у 119 (100%) больных, что составило 2 степень выраженности дерматологической токсичности. Клинических проявлений дерматологической токсичности 3-4 ст. отмечено не было.

Коагулологические нарушения, отмеченные при проведении протокола (клинические и гемостазиологические) встречались у 19 (15,9%) больных и по степени выраженности были 1-2 ст. Снижение фибриногена на 25% от нормы и/или появление петехий на коже (1 ст. выраженности коагулологических нарушений) отмечено у 17 (14,3%) детей; на 25-50% - у 2 (1,7%) (2 ст.). Более выраженные побочные коагулопатические эффекты цитостатиков (3-4 ст.) не выявлены.

Температурная реакция, сопровождающая введение цитостатиков и/или отмечаемая непосредственно после их введения, также является одним из типов побочных эффектов химиотерапевтического лечения, в соответствии с NCI не была отмечена ни в одном случае.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны дыхательной системы отмечались как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу у 2 (1,7%) больных (появление одышки в покое с гиперемией кожи) – 4 ст. выраженности. Снижение PaO₂ непосредственно с введением цитостатических препаратов не было связано, но отмечалось в 6 (5%) случаях при присоединении инфекционного синдрома и развития пневмонии при проведении протокола I.

При проведении протокола достоверно реже ($p=0,05$) встречались нефротоксичность, гепатотоксичность, кардиологическая, дыхательная, кожная и коагулологическая виды токсичности. У больных группы высокого риска чаще ($p=0,02$) встречалась гематологическая токсичность и инфекционные осложнения. Для других видов токсичности достоверная связь с группой риска не была установлена.

Выводы. Таким образом, при проведении протокола ALL IC-BFM 2002 наиболее частыми вариантами токсичности были гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность. Преобладание и степень выраженности того или иного варианта токсичности зависели от этапа протокола. Так, на этапе индукции ремиссии (протокол I) достоверно чаще ($p=0,02$) среди больных группы высокого риска встречалась гематологическая и инфекционная токсичность. Несколько чаще отмечена нефротоксичность 1-2ст. у больных группы высокого риска ($p=0,09$). Для других вариантов токсичности достоверной корреля-

ции с прогностической группой риска не выявлено. Гематологическая и инфекционная токсичность 3-4 ст., отмеченные при проведении протокола I, стали причиной продления сроков введения химиопрепаратов у 1/3 больных (28,6% и 27,7%, соответственно) на 5,3+/-3,6 дней. Дыхательная токсичность 4 ст.(бронхоспазм, затруднение дыхания) отмечена лишь у 1,7% больных, как компонент аллергической реакции на L-аспарагиназу. Метаболическая токсичность и диспепсический синдром 3ст. выраженности встречались у 7,6% и 11,8% больных, соответственно. Остальные виды токсичности (гепато-, нейро-, кардио-, коагулологическая, кожная), отмеченные при проведении протокола I, были слабо выражены - 1-2ст. и к изменению сроков введения химиопрепаратов не вели. Индукционная летальность составила 3,2%, что соответствует общемировым показателям.

Основу протокола M составляет дифференцированное назначение метотрексата (5000 мг/м² при Т-ОЛЛ и 2000 мг/м² при В-ОЛЛ). Именно анализ выраженности токсических проявлений от дозы метотрексата (а не прогностической группы риска) и позволил выявить статистически значимые закономерности. Так, было показано, что нефротоксичность, которая по степени выраженности была 1-2, чаще отмечалась при Т-ОЛЛ ($p=0,04$). Гепатотоксичность, отмеченная у 86,7% больных при проведении протокола M, чаще встречалась при Т-ОЛЛ, по сравнению с В-ОЛЛ ($p=0,03$). Наиболее показательной оказалась взаимосвязь между дозой вводимого метотрексата и частотой гипербилирубинемии 2 ст., которая регистрировалась в 6р чаще при Т-ОЛЛ, по сравнению с В-ОЛЛ ($p=0,03$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении трансаминаз ($p=0,05$) и частоты развития стоматита 2-3ст. ($p=0,04$). Терапия гепатопротекторами с целью коррекции гепатотоксических проявлений, была проведена 23,2% больным. Изменения сроков введения химиопрепаратов, обусловленные гепатотоксичностью, отмечены у 3% пациентов. Гематологическая токсичность была, как правило, 2-3ст. (44,9%). Редко (у менее 15% больных) отмечалась 4ст. выраженности. Лейко- и/или нейтропения 3-4ст. стали причиной удлинения интервалов между введением химиопрепаратов у 14,3% больных. Тромбоцитопения 3-4ст. при проведении протокола M среди наших больных не встречалась. Инфекционные осложнения были отмечены у 34,3% больных (летальных исходов, обусловленных инфекционной токсичностью проводимой терапии не было). Другие виды токсичности (нейро-, нефро-, коагулологическая, метаболическая, кардиологическая токсичность) были умеренно выражены – 1-2 ст. и встречались у 11,1-23,2% больных. Потеря веса (5-9,9% от возрастной нормы), отмеченная при проведении протокола I у 41,1%, на протоколе M не нарастала.

Проведение протокола II характеризовалось гематологической (100%) и инфекционной (61,6%) токсичностью. В связи со снижением показателей крови (гематологическая токсичность 3-4 ст.) проводилась заместительная терапия эритроцитной взвесью/массой, тромбоконцентратом. Нарушение сроков введения химиопрепаратов, в связи с гематологической токсичностью, отмечено у 41,8% больных. Дерматологическая (32,1%) и дыхательная (25,9%) токсичность проявлялась эритемой и бронхоспазмом в рамках симптомокомплекса аллергической реакции на препараты аспарагиназы (32,1%). Гепатотоксичность 3 ст. отмечалась у 3,6%. Нейро-, кардио- и метаболическая токсичность 1-2 ст. встречались у небольшого числа больных - до 15%. Диспепсический синдром 1-3 ст. – 87,5%.

Полученные в настоящей работе результаты, позволяют считать, что основными видами токсичности при проведении протокола ALLIC-BFM 2002, являются гематологическая, инфекционная и гепатотоксичность. Сроки восстановления показателей крови на этапах протокола лечения не отличались.

Не было отмечено существенной разницы в заместительной гемокомпонентной терапии при проведении протокола I и II, тогда как при проведении протокола M потребность в гемотрансфузиях оказалась достоверно ниже ($p=0,03$). Отличительной чертой спектра токсических проявлений при проведении протокола M стала достоверно более частая встречаемость стоматита 3-4 ст. ($p=0,04$), по сравнению с протоколом I и II. Тем не менее, отмеченные варианты токсичности при проведении протокола ALL IC-BFM 2002, были коррегируемыми, не несли необратимых изменений.

Ключевые слова: Острый лимфобластный лейкоз, протокол ALL IC BFM 2002, токсичность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лейкозы у детей под редакцией Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. /Практическая медицина, 2009, 381 с.
2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред.Н.И.Переводчиковой, В.А.Горбуновой. / Практическая медицина, 2015, 686 с.

EPİTEL MƏNŞƏLİ YUMURTALIQ ŞİŞLƏRİNİN MÜASİR ÜSULLARLA DİAQNOSTİKASI

N.Qıbləliyeva

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF EPITHELIAL OVARIAN TUMORS

N.Gibleliyeva

The current research included 198 patients with ovarian diagnosis and treatment of ovarian tumors in 2008-2015 at the Oncology Clinic of Azerbaijan Medical University. Ultrasound features of ovarian tumors were based on IOTA (International ovarian tumor analysis group) proposed in 2000. According to this classification, the criteria called "simple rules" are the number and thickness of the camera and partitions, the presence and thickness of papillary dislocations, the presence of a solid component within the cystic derivative and its width, or the presence of fluid in the posterior cavity. Correlation between the dopplerometric indices of the inflammatory blood flow and the CD-31 obtained during the study was studied according to the Spearman's correlation test. Thus, we come to the conclusion that as the level of dopplerometric indices increases, the degree of of the tumor increases and the prognosis becomes worse. Hence, 3D dopplerography has a strong correlation with CD 31 and can give important information in terms of prognosis in the process of surgery as a non-invasive method. Doppler ultrasonography can be successfully used for diagnosis of ovarian tumors in terms of high level of informatism, simplicity, safety, pain, objectivity and repeatability.

Key words: papillary dislocations, ovarian tumors, cystadenocarcinoma, thickness malignant, dopplerography, thickness, vascular system, strong correlation, CD 31, blood flow.

Yumurtalıq şişləri qadınlar arasında ölüm səbəbinə görə onkoloji xəstəliklər arasında beşinci, reproduktiv orqanların şişərinə görə birinci yeri tutur. Eurocare-3 Studi tərəfindən dərc edilmiş məlumatlara əsasən bu xəstəliklə beş illik yaşama göstəricisi 29-30%-i keçmir. Son zamanlarda cərrahi və kimyəvi dərman müalicəsinin imkanlarının artmasına baxmayaraq bu rəqəm 45%-dən yuxarı qalxmamışdır. Xəstələrin yaşama göstəricilərinin aşağı olmasının səbəbi diaqnoz vaxtında qoyulmamasıdır. Xəstələrin 70%-inin diaqnozu gecikmiş mərhələlərdə qoyulur. Yumurtalıq xərçənginin müalicəsinin uzaq nəticələrinin aşağı olması xəstəliyin etiologiya və patogenezi bəzində dəqiq təsəvvürlərin, xəstəliyin müxtəlif mərhələlərində patoqnomik əlamətlərin olmaması, həmçinin III-IV mərhələdə müalicənin effektivliyinin az olması ilə əlaqədardır. Beləliklə də bu problem nəinki tibbi, həm də sosial əhəmiyyət kəsb edir [1].

Yumurtalıq şişlərinin erkən diaqnostikası xəstəliyin başlanğıc mərhələsində spesifik diaqnostik testlərin olmaması ilə əlaqədar olaraq çətinlik yaradır. Xəstəliyin progressiyası əsasən qarın boşluğuna disseminasiya hesabına baş verir. 80% hallarda xəstələr klinikaya kiçik çanaqdan çıxaraq peritona siraət edən zədələnmələr, asit, qaraciyərə, ağciyəərə, sümüklərə metastaz, şiş plevriti ilə müraciət edirlər.

Bir neçə onillikdir ki, ultrasəs diaqnostikası uşaqlıq və artımlarının onkoloji xəstəliklərində uğurla tətbiq edilir. Belə ki, exoqrafiya və morfolojiya vasitəsilə əldə

edilmiş məlumatları birlikdə dəyərləndirən zaman yumurtalıqların həcmli törəmələri və onların daxili strukturu bəzində dəqiq informasiya əldə etmək mümkün olur [4 ,7].

Yumurtalıqın xoşxassəli və bədxassəli şişlərinin differensial diaqnostikasında rəngli dopplerografiya görüntülənmə ultrasəs müayinəsinin perspektiv imkanlarından hesab olunur. Dopplerografiya vasitəsilə törəmənin damarlarının kapilyarlar da daxil olmaqla vizualizasiya edilməsi parenximatoz orqanlarda ultrasəs dopplerografiyasının angioqrafiya, KT-angioqrafiya, MRT-angioqrafiya ilə rəqabət aparmasına imkan yaradır. Rəngli dopplerografiya vasitəsilə qan axınının eyni vaxtda üç parametri qiymətləndirilir: istiqaməti, sürəti və xarakteri (eyni tipliliyi və turbulentiyyə) [3, 11]. Metodun yüksək imkanları vasitəsilə B rejimində skanirləmə zamanı aşkar edilə bilməyən mikrosirkulyator sistemin ən xırda damarları belə vizualizasiya və identifikasiya olunur. Daha çox bədxassəli törəmələr üçün xarakterik olan burulmuş, anormal formalı damarlar dopplerografiya vasitəsilə təyin edilə bilər [2].

Əməliyyatözü mərhələdə dopplerografiya və dopplerometriya vasitəsilə daxili orqanların xoşxassəli və bədxassəli törəmələrinin differensiasiya olunması ultrasəs müayinəsinin ginekologiyanın perspektiv istiqamətlərindən biri halına gətirmişdir. Əksər alimlər hesab edir ki, xoşxassəli və bədxassəli şişlərin differensial diaqnostikasının açarı hemodinamik xüsusiyyətlərinin müəyyənləşdirilməsidir [10]. J.Folkman tədqiqatlarda

aşkar edib ki, bədxassəli şişlərin inkişafı damarların sayının çoxalması ilə əlaqədardır. Bu zaman şiş hüceyrələri yeni kapilyarlar induksiya edir. Bu proses “angiogenezi” adlanır [8]. Şiş hüceyrələri angiogen faktorlar ifraz etməklə, kapilyar hüceyrələrində mitozu stimule edir. Angiogenezi şişlərin özünəməxsus damarlarının əmələ gəlməsinə-neoangiogenezi prosesinin yaranmasına səbəb olur. İnsan şişlərinin histoloji kəsiklərində kapilyarların vizualizasiyası üçün xüsusi immunoloji markerlərdən: Vilebrand faktoru və endotel hüceyrələrinin səthi markeri olan CD31-dən istifadə edilir. Tədqiqatlar nəticəsində aşkar edilmişdir ki, ilkin şiş toxumasındaki kapilyarların miqdarı ilə metastazların yaranması arasında korrelyativ əlaqə mövcuddur. Həmçinin müəyyən edilib ki, 1 mm² sahədə damar sıxlığı 100-dən artıq olarsa metastatik potensial dəfələrlə artır [6]. Beləliklə, şişlərdə mikrodamarların miqdarının sayılması, metastazlaşmağa meyilli olan xəstələrin risk qrupunu ayırd etməyə imkan verir ki, bu da öz növbəsində bu xəstələrdə daha intensiv terapiyanın aparılmasına əsas yaradır [5,9].

Tədqiqat işinin məqsədi: Yuxarıda qeyd edilənlər əsas götürülərək tədqiqatımızın məqsədi yumurtalıq xərçəngləri zamanı kompleks klinik, instrumental, morfofunksional və statistik təhlil, eləcədə angiogenezin ultrasəs (dopplerografiya) göstəricilərinin təyini əsasında yumurtalıq xərçənginin diaqnostikasını optimallaşdırmaqdan ibarət olmuşdur.

Material və metodlar: Hazırkı tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında 2008-2015-ci illərdə yumurtalıq şişi diaqnozu ilə müayinə və müalicə olunmuş 198 xəstənin materialları daxil edilmişdir. Yekun diaqnoz ATU-nun Onkoloji Klinikasının patomorfoloji laboratoriyasında təsdiq edilmişdir. Tədqiqatlar sitoloji və histoloji verifikasiyadan sonra aparılmış, xəstələr sistemləşdirilmiş, xəstəliyin klinik şəkli aydınlaşdırılmış, xəstələrin laborator instrumental analizləri ümumiləşdirildikdən sonra prosesin klinik mərhələləri müəyyən edilmişdir. Tədqiqat işininin planına uyğun olaraq bütün xəstələrə USM aparılmışdır. Müayinə ALOKA firmasının SSD-4000 ultrasəs skaneri vasitəsilə 3,5-5 MHs tezlikdə transabdominal və transvaginal sensorlar vasitəsilə aparılmışdır. Bədən çəkisi çox olan və qarın boşluğunda çapıq prosesləri olan xəstələrə əsasən transvaginal USM aparılmışdır. Doppler müayinəsi transvaginal və transabdominal yolla VOLUSON E8, BT 13 skanerilə, M6-Matrix Convex Array Probe, RİM 6-12 4D Endocavity Probe istifadəsi ilə, B-mode, color, energetik, HD-flow, spektral pulsed, doppler mode, elastografiya, B-flow, 3D VCI, 3D TUI, 4D volume metodları ilə aparılmışdır. Nəticələr müsbət statistik üsullarla təhlil olunmuşdur. Histoloji müayinələr zamanı DAKO ((France) CD 31, Endothelial Cell, clone JC 70A, isotype: Lg GI, kappa 0,2/1ml)firmasının reaktivlərindən istifadə olunmuşdur. İmmunohistokimyəvi müayinədə maye azotda dondu-

rulmuş materialdan hazırlanmış, asetonda fiksə edilmiş kriostat kəsiklərdən və 10% -li formalin məhlulunda fiksə edilmiş parafin blok materialından istifadə edilmişdir.

Nəticələr və müzakirə: Histoloji strukturuna görə 129 (65.2±3,4%) xəstədə yumurtalıqların seroz, 69 (34,8±3,4%) xəstədə musinoz şişi müəyyən edilmişdir. Yumurtalıqların seroz şişi olan xəstələrdən 52 (40.3±4,3%) nəfərində xoşxassəli, 77 xəstədə (59,7±3,4%) bədxassəli proses təsdiq edilmişdir. Yumurtalıqların musinoz şişi olan xəstələrdən 23 (33,3±5,7%) nəfərində proses xoşxassəli, 46 (66,7±5,7%) xəstədə bədxassəli olmuşdur.

Anamnezdən məlum olur ki, yumurtalıq xərçəngi ilə əsasən yaşı 40-dan artıq olan qadınlar əziyyət çəkir. Müayinə edilmiş 198 xəstənin 154 -ü (77,8±3,0%) bu yaş civarında idi. Simptomların müddətinə gəldikdə qeyd etmək lazımdır ki, xəstələrin həkimə müraciəti 4-5 aydan 1-1.5 il-ə qədər dəyişilmişdir. Xəstəlik əsas tez-tez rast gəlinən ilkin simptomu qarının aşağı hissəsində və qalça-qasıq nahiyələrində qeydə alınan ağrı simptomudur. Bu simptom 166 xəstədə (83,8±2,6%) müşahidə edilməklə aralığa və belə irradiasiya etməsi ilə fərqlənir. İkinci əsas mühüm klinik simptom- qarın həcmının böyüməsi simptomu 96 xəstədə (48,5 ±3,6%) müəyyən edilmişdir. 35 xəstə (17,7±2,7%) kəskin bədən kütləsinin azalması hətta kaxeksiya əlaməti aşkar edilmişdir (45-55kq). Həmçinin bu xəstələrdə boyun hündürüyü və bədən kütləsi arasında uyğunsuzluqda nəzərə çarpır. 33 xəstə (16,7±2,6%) şikayətlər ümumi xarakter daşımış, 21 xəstədə (11,5±2,4%) bağırsağ funksiyasının pozulması (qəbizlik, meteorizm), 12 xəstədə isə (6,1±1,7%) ishal qeydə alınmışdır.

Ümumiyyətlə bəd xə xoşxassəli yumurtalıq şişi olan xəstələrin şikayətləri, anamnezi və klinik klinik xüsusiyyətləri demək olar ki, bir-birinə oxşar olmuşdur. Yəni bu əlamətlərə görə bu xəstələri differensiasiya etmək mümkün olmamışdır. Bununla yanaşı, ümumiyyətlə yumurtalıq şişləri üçün patoqnomik olan klinik əlamətlər müəyyən edilmədi.

Kompleks klinik, laborator, instrumental və morfoloji təhlilin əsasında müayinə etdiyimiz yumurtalıq xərçəngi xəstələrini klinik mərhələndirmişik. Bunun üçün TNM və FIGO qiymətləndirmə sistemlərindən istifadə edilmişdir. Yumurtalıq xərçənginin I mərhələsi 54 xəstədə (43,9±4,5%), II mərhələ 33 xəstədə (26,8±4,0%), III mərhələ 29 xəstədə (23.6±3.8),IV mərhələ 7 xəstədə (5,7±2,1%) qeydə alınmışdır.

Bütün xəstələrə ultrasəs müayinəsi icra edilmişdir. Yumurtalıq şişlərinin ultrasəs xüsusiyyətləri 2000-ci ildə təklif edilmiş İOTA (international ovarian tumor analysis group) təsnifatına əsasən əsasən aparılmışdır. Bu təsnifata əsasən törəmədə “simple rules” adlanan meyarlar- kamera və arakəsmələrin sayı və qalınlığı, papilyar atmaların varlığı və qalınlığı, kistoz törəmənin daxilində solid komponentin olması və onun eni, arxa duqlas boş-

luğunda mayenin olub-olmaması qiymətləndirilmişdir.

Yumurtalıqların epitel mənşəli törəmələrin tez-tez rast gəlinən xüsusiyyətindən biri daxili xətti exogen əlavələrin, yəni arakəsmələrin olmasıdır. Bu arakəsmələrin hesabına törəmələr kameralara bölünür. Tədqiqatımız zamanı, bədxassəli şişlərlə müqayisədə, xoşxassəli şişlərdə belə arakəsmələrin sayı az olmuşdur. Bizim USM zamanı müəyyən etdiyimiz xoşxassəli şişlərin 30-u (40,0±5,7%) bir kameralı, 15-i (20,0±4,6%) iki və daha çox kameralı olmuşdur. Bədxassəli yumurtalıq şişlərinin isə yalnız 21-i (17,1±3,4%) tək kameralı kimi qiymətləndirilmiş, digər törəmələr iki yaxud çoxkameralı olmuşdur ($\chi^2=37,1$; $p<0,001$). Bundan başqa xoşxassəli yumurtalıq şişlərində arakəsmələrin qalınlığı əsasən 3 mm-dən nazik, bədxassəli sistadenokarsinomalarda isə 3 mm-dən qalın olmuşdur. Belə ki, xoşxassəli sistomalardan 31 (67,4±6,9%) xəstədə arakəsmələrin qalınlığı 3 mm-dən az, 15 (32,6±6,9%) xəstədə 3 mm-dən qalın, sistadenokarsinomalarda isə 32 (26,0±4,0%) xəstədə 3 mm-dən aşağı, 91 xəstədə (74,0±4,0%) çox olmuşdur ($\chi^2=24,5$; $p<0,001$). Uyğun olaraq, İOTA təsnifatı üzrə kameraların sayının və arakəsmələrin qalınlığının çox olmasını daha çox sistadenokarsinomalarda müşahidə etmişik (cədvəl 1).

Yumurtalıqların epitel mənşəli şişlərinin USM əlamətlərini qiymətləndirmək üçün İOTA-nın təklif etdiyi meyarlardan biri də törəmələrin daxilində exogen əlavələrin, yəni papilyar böyümələrin olmasıdır. Xoşxassəli şişlərin USM-i zamanı yalnız 19 (25,3±5,0%) xəstədə papilyar əlavələrin qiymətləndirmək mümkün olmuşdur. Bədxassəli şişlərdən isə 91 (74,0±4,0%)də papilyar əlavələr müşahidə edilmişdir. Papilyar əlavələrin sayını hesabladıqdan sonra, onların ölçülərini

də qiymətləndirmişik. Bunların qalınlığı da xoş- və bədxassəli şişlərdə müxtəlif olmuşdur. Belə ki, sistadenomalarda papilyarların qalınlığı əsasən 4 mm-dən az, bədxassəli şişlərin əksəriyyətində isə 4 mm-dən qalın (54,5±4,5%) olmuşdur ($\chi^2=38,2$; $p<0,001$).

İOTA-nın təklif etdiyi meyarlardan biri də sistoz törəmələrin daxilində yüksək exogenliyə malik solid komponentin olmasıdır. Xoşxassəli yumurtalıq şişlərinin yalnız 14-də (30,4±6,8%) solid komponent müəyyən edilmişdir. Bədxassəli yumurtalıq şişlərinin isə 73-də (59,3±4,4%) solid komponent aşkar edilmişdir. Bu komponentin qalınlığı xoşxassəli şişlərdə və bədxassəli yumurtalıq şişlərinin 29-da (23,6±3,8%) 10 mm-dən az, 44-də (35,8±4,3%) 10 mm-dən qalın olmuşdur ($\chi^2=22,8$; $p<0,001$).

Tədqiqat işi zamanı alınmış nəticələrə əsasən əminliklə deyə bilərik ki, doppleroqrafiya vasitəsilə xoş- və bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərini dəqiqliklə differensiasiya etmək mümkündür. Xoşxassəli yumurtalıq şişlərdən fərqli olaraq bədxassəli şişlərdə damarların sayı çoxdur. Bədxassəli törəmələr üçün "patoloji angiogenezi" xarakterikdir ki, bunda intensivliyi şişin bədxassəllilik dərəcəsi ilə düz mütənasibdir. Rəngli Doppler rejimində xoşxassəli şişlərin əksəriyyətində damarlanma olmamış, bədxassəli şişlərin əksəriyyətində isə patoloji damarlanma diqqəti cəlb etmişdir. Xüsusilə qeyd etmək lazımdır ki, xoşxassəli şişlərdə qan dövrəni əsasən törəmənin periferiyasında vizualizasiya edilir. Bədxassəli törəmələr üçün isə əsasən mərkəzi tipli vaskulyarizasiyaya xarakterikdir. Bu törəmələrdə qan dövrəni əsasən solid tərkib, papilyar və atmaların tərkibində diqqəti cəlb edir. Bu zaman törəmənin arakəsmələrində və solid papilyar əlavələrində çoxsaylı rəngli lokusların

Cədvəl 1. Xoş- və bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin USM əlamətlərinin differensial diaqnostikası

Şişin xarakteri		Xoşxassəli şişlər (n=46)	Birincili şişlər (n=123)	χ^2 ; p
Kameraların Sayı	Birkameralı	30 65,2±7,0%	21 17,1±3,4%	$\chi^2=37,1$; $p<0,001$
	İkikameralı	11 23,9±6,3%	62 50,4±4,5%	
	Çoxkameralı	5 10,9±4,6%	40 32,5±4,2%	
Papilyarların qalınlığı	Yoxdur	27 36,0±5,5%	32 26,0±4,0%	$\chi^2=38,2$; $p<0,001$
	<4 mm	18 39,1±7,2%	24 19,5±3,6%	
	≥ 4mm	1 2,2±2,2%	67 54,5±4,5%	
Arakəsmələrin Qalınlığı	<3 mm	31 67,4±6,9%	32 26,0±4,0%	$\chi^2=24,5$; $p<0,001$
	≥ 3mm	15 32,6±6,9%	91 74,0±4,0%	
Bərk tərkib-solid komponent	Yoxdur	32 42,7±5,7%	50 40,7±4,4%	$\chi^2=22,8$; $p<0,001$
	< 10mm	14 30,4±6,8%	29 23,6±3,8%	
	≥10 m	---	44 35,8±4,3%	

mövcudluğu diqqəti cəlb edir.

Bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin tərkibində yeni əmələ gələn damarların divarında əzələ qatı zəif inkişaf edir. Damarlar xaotik yerləşir və çoxsaylı anastomozlara malik olur. Bu da xoşxassəli şişləri qidalandıran damarlardan kəskin şəkildə fərqlənir. Bu səbəbdən xoşxassəli yumurtalıq şişləri üçün arterial qan dövranının aşağı sürəti və yüksək rezistentliyi, bədxassəli yumurtalıq şişləri üçün isə qan dövranının yüksək sürəti və aşağı rezistentliyi xarakterikdir.

Qeyd etdiyimiz kimi energetik dopplerografiya vasitəsilə neovaskulyarizasiyanın dərəcəsini subyektiv olaraq qiymətləndirmək mümkün olmuşdur. Bununla yanaşı yeni əmələ gəlmiş damarların həcmi və bu damarlarda qan dövranının intensivliyini miqdarı olaraq xarakterizə etmək mümkündür. Son zamanlar bu məqsədlə qan dövranının həcmi və intensivliyini öyrənməyə imkan verən 3 D dopplerografiyadan istifadə edilməyə başladı. Biz bu məqsədlə 4 müxtəlif həcmi indekslərdən istifadə etmişik. Bunlara Vİ -vaskulyar indeks, Fİ- axın indeksi, VFİ-vaskulyar axın indeksi və Rİ-rezistentlik indeksi aiddir.

Vaskulyarizasiyanın həcmi indekslərini düzgün hesablaşmaq üçün şişin maraq doğuran sahəsini düzgün seçmək lazımdır. Buna həcmi hesablayan xüsusi VOCAL (virtual orqan computer aided analysis) proqram paketindən istifadə etməklə bəil olmaq mümkündür (cədvəl 2).

Cədvəl 2. Xoş- və bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin şişdaxili qanaxınının dopplerometrik göstəricilərinin müqayisəsi

Göstəricilər	Xoşxassəli şişlər (n=39)	Bədxassəli şişlər (n=70)	p Kruskal-Uollis
Vİ	11,9±0,8	15,5±0,5	$\chi^2=18,99$; $p<0,001$
Fİ	26,2±1,3	34,9±0,9	$\chi^2=15,87$; $p<0,001$
VFİ	2,08±0,19	3,10±0,12	$\chi^2=28,51$; $p<0,001$
Rİ	0,602±0,019	0,529±0,014	$\chi^2=9,11$; $p<0,01$

Şişdaxili qan axınının dopplerometrik göstəricilərinə gəldikdə isə müəyinə edilmiş xoşxassəli törəmələrin 3-də (7,7±4,3%) vaskulyar indeks-Vİ-nin göstəriciləri artmış, 36-də (92,3±4,3) dəyişilməmişdir. Bu göstərici 5-19 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 11,9±0,8 olmuşdur. Axın indeksi- Fİ 9 (21,3±6,7%) xəstədə artmış, 30 (76,9±6,7%) xəstədə normativ göstəricilərə yaxın olmuşdur. Fİ-nin göstəriciləri 3-47,8 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 26,2±1,3 olmuşdur. Vaskulyarizasiya axın indeksi-VFİ 25 (64,1±7,7%) xəstədə dəyişilməmiş, 14 (35,9±7,7%) xəstədə normadan çox olmuşdur. VFİ-nin göstəriciləri 0,5-4,59 arasında dəyişilmiş, orta həddi 2,08±0,19 olmuşdur. Rezistentlik indeksi-Rİ 9 (23,1±6,7) xəstədə azalmış, 30 (76,9±6,7) xəstədə dəyişilməmişdir. Rİ-nin rəqəm göstəriciləri 0,36-0,78 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 0,602±0,019 olmuşdur.

Bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişi olan xəstələrin 36-da (51,4±6,0%) vaskulyar indeks-Vİ-nin göstəriciləri artmış, 34-də (48,6±6,0) dəyişilməmişdir. Bu göstərici 6,8-25,1 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 15,5±0,5 olmuşdur. Axın indeksi- Fİ 26 (37,1±5,8%) xəstədə dəyişilməmiş, 44 (62,9±5,8%) xəstədə artmışdır. Fİ-nin göstəriciləri 21,4-48 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 34,9±0,9 olmuşdur. Vaskulyarizasiya axın indeksi-VFİ 10 (14,3±4,2%) xəstədə dəyişilməmiş, 60 (87,5±4,2%) xəstədə dəyişilməmişdir. VFİ-nin göstəriciləri 1,32-4,5 arasında dəyişilmiş, orta həddi 3,10±0,12 olmuşdur. Rezistentlik indeksi (Rİ) qan damarlarının qan axınına olan rezistentliyini göstərir. Rİ şiş toxumasında angiogenesinin dərəcəsini bildirir. Rİ 37(52,9±6,0) xəstədə azalmış, 33(47,1±6,0) xəstədə dəyişilməmişdir. Rİ-nin rəqəm göstəriciləri 0,3-0,75 arasında dəyişilmiş, orta rəqəm 0,529±0,014 olmuşdur.

Rəqəmlərdən də aydın olduğu kimi, xoşxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin şiş daxili qan axıçı göstəriciləri normaya yaxın olmuş, yəni monoton xarakter daşmışdır(doplerometrik monomorfizm). Bədxassəli yumurtalıq şişlərinin isə bu göstəricilərin varibelliği diqqəti cəlb etmişdir (doplerometrik polimorfizm).

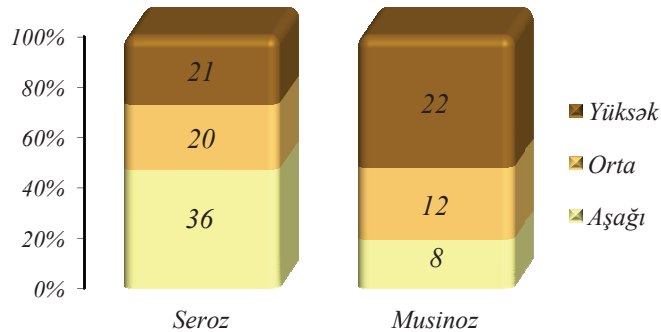
Tədqiqatın nəticəsində məlum olur ki, Vİ indeksi bədxassəli yumurtalıq şişlərinin xoşxassəli şişlərə nisbətən 30% ($p<0,001$) yüksəkdir. Fİ indeksi bədxassəli epitel mənşəli şişlərdə xoşxassəli şişlərə nisbətən 33,1% ($p<0,001$) yüksək olmuşdur. VFİ indeksi bədxassəli

epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin xoşxassəli şişlərə nisbətən 48,9 % ($p<0,001$) yüksək olmuşdur. Bədxassəli epitel mənşəli yumurtalıq şişlərinin Rİ indeksi xoşxassəli şişlərin göstəricilərinə nisbətən 12,2 % ($p<0,01$) az olmuşdur.

Tədqiq etdiyimiz indekslərin speifikliyi və həssaslığına əsasən ROC əyrisi hesablanmış, ROC əyrisinin həcmi kifayət qədər çox olması müəyyən edilmişdir.

Sitoloji müəyinə zamanı aşkar edilmişdir ki, endotel qatında CD-31 təyin edilən damarların miqdarı seroz sistadenokarsinomalarda çox yüksək göstəricilərlə xarakterizə olunur və 1 mm² ölçülü histoloji kəsiklərdə 15.6+1.2 civarında təyin edilir. Seroz sistadenokarsinoma qeydə alınan xəstələrdə endotelial qatında CD-31 təyin edilən damarlarda və şiş toxumasının stromal

elementlərində qeyd edilən immunomarkerin ekspresiyası yüksək (3,5-4,0 ş.v.) göstəricilərlə xarakterizə olunmuşlar. Qeyd edilən göstəricilərin yüksək səviyyəsi metastazvermənin, residivlərin, operativ müdaxilədən sonra ağırlaşmaların daha tez-tez baş verməsi ehtimalını artırır. Yəni, CD-31 miqdarı prosesin bədlilik potensialı ilə düz mütənasıblıq kəsb edir. Seröz sistadenokarsinomalı 21 xəstədə (27,3±5,1%) yüksək, 20 xəstədə (26,0±5,0%) orta, 36 xəstədə (46,8±5,7%) zəif pozitivlikli hüceyrələr müəyyən edilib, yəni CD-31-in ümumi səviyyəsi yüksək civarında dəyişir (şəkl 1).



Statistik metodlarla aşkar edilmişdir ki, endteliqat qatında CD-31 təyin edilən damarların miqdarı, yumurtalıqların musinoz sistadenokarsinomaları seröz sistadenokarsinomalarla müqayisədə (müvafiq olaraq 15.6+1.2) nisbətən zəif göstəricilərlə xarakterizə olunur və 1 mm² ölçülü histoloji kəsiklərdə 13.8+1.3 civarında təyin edilir.

Yumurtalıqların musinoz sistadenokarsinomaları zamanı CD-31 faktoru 42 nəfər xəstədə (36.2%) öyrənilmişdir. Bu zaman qan damarlarının endotel və adventisial hüceyrələrini, epitel elementlərini, oval, monomorf hüceyrələri, nəhəng çox nüvəli hüceyrələri, neytrofil leykositləri və makrofaqları, daha sonra isə limfositləri, tosqun hüceyrələri və fibroblastları müşahidə etmək mümkün olmuşdur. Qan damarları ətrafındakı adventisial hüceyrələr və endoteliositlərdə pozitivlik həm hüceyrə sitoplazmalarında, həm də hüceyrə qılfında müəyyən edilir.

Musinoz sistadenokarsinomalarda CD-31-in ekspresiyası orta-yüksək civarında aşkarlanır. Belə ki, musinoz sistadenokarsinomalı 42 xəstədə CD-31 ekspresiyası tədqiq olunan hüceyrələrin təqribən 22 (47,8%±7,4%) yüksək, 12 (26,1%±6,5%) orta, 8 (17,4%±5,6%) zəif immunofenotiplilik ilə xarakterizə olunmuşlar. Bu zaman $\chi^2=10,5$; $p < 0,01$ olmuşdur.

Tədqiqat işi zamanı əldə etdiyimiz şişdaxili qan axınının dopplerometrik göstəriciləri ilə CD-31-in göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqə Spearmanin korrelyasiya testinə əsasən öyrənilmişdir. Məlum olmuşdur ki, CD-31 ilə Fİ arasında güclü korrelyasiya

əlaqə mövcuddur. Belə ki, CD-31-in yüksək ekspresiyası zamanı Fİ-nin göstəriciləri daha yüksək rəqəmlərlə xarakterizə olunur. Bu halda korrelyasiya indeksi $r=0,463$, $p < 0,001$ -ə bərabərdir.

VFİ ilə CD 31 arasında güclü korrelyasiya əlaqə var. Bu halda $p < 0,01$, $r=0,463$ -ə bərabərdir. Rİ ilə CD31 arasında korrelyasiya əlaqə mövcud deyil.

Beləliklə, belə nəticəyə gəlirik ki, dopplerometrik indekslərin səviyyəsi artdıqca, şişin bədxassəlik dərəcəsi də yüksəlir və proqnoz pisləşir. Deməli, 3D doppleroqrafiya CD 31-lə güclü korrelyasiya əlaqəyə malik olmaqla, qeyri-invaziv metod kimi əməliyyatın dövründə xəstəliyin proqnozu baxımından vacib informasiya verə bilər. Doppler ultrasonoqrafiyası yüksək informativliyi, sadəliyi, təhlükəsizliyi, ağırsızlığı, obyektiv qiymətləndirmə imkanları və təkrar icrasının problem yaratmaması baxımından yumurtalıq şişlərinin diaqnostikasında uğurla tətbiq edilə bilər.

Açar sözlər: papilyarəlavə, yumurtalıq şişləri, sistadenokarsinoma, bədxassəli, doppleroqrafiya, qalınlığı, damar sistemi, güclü korrelyasiya, CD 31, qanaxını.

ƏDƏBİYYAT:

1. Əliyev C.Ə., Mərdanlı F.Ə., İsayev İ.H., Əkbərov K.S., Aliyev Ş.A., Həniyəyeva R.Ş. "Uşaqlıq boynu və cismi xərcəngi" Bakı, 2016, "Təbib" nəşriyyatı, dərs vəsaiti, 52 s.
2. Буланов М.Н., Зыкин Б.И., Новикова Т.И. Допплерографическая диагностика рака яичников. Качественные и количественные критерии // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 2010, т.8, с. 67-72.
3. Липатенкова Ю.И., Демидов В.Н., Адамян Л.В. Значение доплерографического определения внутриопухолевого кровотока в дифференциации опухолей яичника и мезосальпинкса // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии, 2009, т.7, с.138-143.
4. Чуркина С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии: /Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Москва, 2011
5. Burgos H. Angiogenic and growth factors in human amniochorion and placenta // Eur. J. Clin. Invest., 2006, v. 13, p. 289-296.
6. Figg W.D., Folman J.E. Angiogenesis: An Integrative Approach From Science To Medicine/Edited by New York, Random House, 2008, 601 p.
7. Fleisher A., Rodgers W., Rao B. et al. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography//J. Ultrasound Med., 2009, v.10, p. 563-568.
8. Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // Science, 2007, v.235, p.442-444.
9. Frederick J., Shimanuki T., di Zerega G.S. Initiation of angiogenesis by human follicular fluid // Science, 2009, v.244, p.389-390.
10. Hata K. Transvaginal color Doppler examination for evaluation of the benign or malignant nature of ovarian tumors / Announcement in the 2nd Abdominal Doppler Study Meeting of the Japan Society of Ultrasonics in Medicine, 2009(in Japanese), p.309-314
11. Kurjak A. Transvaginal Color Doppler // Carnforth N.J. Parthenon Publishing, 2009, p.149-161

MÜASİR DÖVRDƏ FETAL KÜTLƏNİN SENTİL SƏCİYYƏLƏRİ

A.A.Nuriyeva

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

TSENTILNY CHARACTERISTICS OF MASS OF A FETUS IN THE MODERN PERIOD

A. Nureyeva

For the purpose of studying of features of mass of the fetus corresponding to gestation term in city and rural populations ultrasonic screening is carried out. According to the term of a gestation 17-18, 19-20, 21-22, 23-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32, 33-34, 35-36, 37-38, 39-40 weeks were defined 12 groups, in each group 200 fetuses, including 100 female and 100 males, 100 women living in the city and 100 - in rural areas. Indicators of body weight of fetuses brought in memory of the personal computer, and in the Excel program defined the following functions: the average level in each group (μ - an average value of set), a standard deviation (σ), a standard error of an average (S_x); distribution the tsentilnykh of intervals in each group (3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 and 97).

In Azerbaijan at all stages of the gestational period mass of fetuses men's and female authentically differ, the place of residence of the pregnant woman (the city and the village) has no significant effect on this indicator. However, though there is no static importance, at all stages of a gestation at similar terms and the body weight of fetuses at urban population is hollow slightly above.

Key words: US, gestation, fetus, mass of a fetus, tsentila.

Ultrasəs müayinə (USM) müasir tibbin diaqnostika-sının ən dəqiq və informativ üsuludur. Ultrasəs diaqnos-tika xəstə üçün tamamilə zərərsiz olaraq, məsələlərin ge-niş spektrini həll etməyə imkan verir [1,5]. Azərbaycan əhalisinə müalicənin təkmilləşdirilməsinin müasir mərhələsində tibb müəssisələrinin əksəriyyətində mövcud olan çoxfunksiyalı ultrasəs avadanlıqları və kommunika-siya avadanlıqları (kompüterlər, proqram təminatı və arxivləşdirmə vasitələri) səriştəli və ustalıqla istifadə edilməlidir.

Elm və texnologiyanın inkişafının hazırkı mərhələ-sində, dölün vəziyyətini qiymətləndirmək üçün müxtəlif üsullardan istifadə olunur. Ultrasəs skanlaşma yüksək informativ, təhlükəsiz tədqiqat üsuludur və dölün dina-mik monitorinqinə imkan verir. USM-in prenatal diaq-nostikada ən mühüm əhəmiyyəti dölün fiziki inkişafının əyaniləşdirmək imkanı ilə bağlıdır [4,6].

Son illərdə Amerika Birləşmiş Ştatlarında və Ka-nadada aparılan müşahidələr göstərir ki, fetometrik göstəricilər stabil deyil, sosial-iqtisadi inkişafı ilə bağlı dəyişikliyə uğrayırlar [10,13]. Diqqəti cəlb edən odur ki, iqtisadi inkişafı yüksək olan bu iki ölkədə əhalinin səciyyələrindən asılı müxtəlif fetometrik standartlar mövcuddur və onların fərqi böyükdür. Azərbaycanda USM-si geniş tətbiq olunur və iri klinikalarda, o cümlədən həm şəhər, həm də kənd əhalisinə xidmət edən akademik M. Mirqasımov adına Respublika Klinik Xəstəxanasında (RKX) böyük həcmli məlumat bazası mövcuddur.

Fetometrik ölçülər USM skrininginin protokolu-na müvafiq zəruri sayılsa da onların mama-ginekoloji təcrübədə geniş istifadəsi özünə layiq yer tutmamışdır.

Əksər hallarda döl və çanaq ölçülərinin uyğunsuzlu-ğu, dölün anadangəlmə qüsurları mama-ginekoloq-ların diqqətini daha çox cəlb edir [2,3,12]. Son illərdə fetometrik ölçülərin qeysəriyyə əməliyyatı barədə qərarın formalaşmasında rolu diqqətlə öyrənilir [7,13]. Amma bütövlüklə dölün fetometrik ölçülərinin diaq-nostik əlamət kimi hamiləliyin nəticələrinin və dölün ölüm riskinin proqnozlaşdırılmasında rolu dərindən öyrənilməmişdir.

Tədqiqatın məqsədi hestasiya yaşına uyğun döl bədəninin kütləsinin şəhər və kənd əhalisi üzrə xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqat işinin materialları akademik M. Mirqasımov adına Respublika Səhiyyə Nazirliyinin Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun mamalıq və gi-nekologiya kafedrasının bazası olan müvafiq şöbələrin pasiyentlərinin sənədlərindən ibarət olmuşdur. 2 həftəlik intervaldan çox olmayaraq 17 həftəlikdən başlamış hər hestasiya yaşında (17-18, 19-20, 21-22, 23-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32, 33-34, 35-36, 37-38, 39-40) oğlan və qız döllərin, şəhər və kənd sakinlərinin proporsional-lığını təmin etməklə hər yarımqrupda 50 nəfərdən az olmayaraq müşahidə vahidi seçilmişdir. İlkin USM skri-ninqi zamanı dölün bədən kütləsi tam sənədləşdirilməsi seçimin ən mühüm şərti hesab edilmişdir. 17-18, 19-20, 21-22, 23-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32, 33-34, 35-36, 37-38, 39-40 hestasiya yaşından 12 qrupdan ibarət, hər qrupda 200 döl, o cümlədən 100 oğlan və 100 qız, 100 kənd və 100 şəhər sakini olan anaların dölləri müayinə edilmişdir.

Döllərin bədən kütlələri fərdi kompüterin yadda-

şına köçürülərək Excel proqramı vasitəsi ilə aşağıdakı səciyyələr müəyyən edilmişdir:

- hər hestasiya yaşında orta səviyyəsi (μ - toplam üzrə orta göstərici), standart kənaraxıma (σ), orta göstəricinin standart xətası (S_x);
- hər hestasiya yaşında sentil bölgüsü (3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 bə 97-ci sentillər);
- hər hestasiya yaşından qeyd olunan sentillərinə uyğun dövlərin sayı və toplumda xüsusi çəkisi.

Fetometrik ölçülərə görə dövlər aşağıdakı qruplara bölünmüşdür:

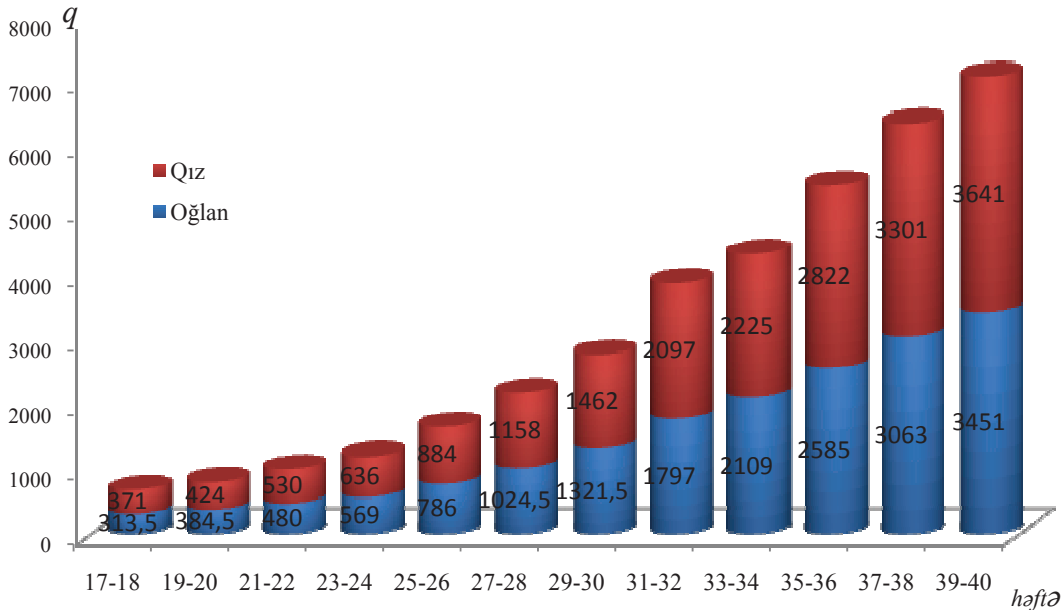
- Ölçüləri 3-cü sentil səviyyəsində və ondan az olan dövlər (fiziki inkişafı həddən çox az olan dövlər);
- Ölçüləri 3-5-ci sentillərə uyğun olan dövlər (fiziki inkişafı çox az olan dövlər);
- Ölçüləri 5-10-cu sentillərə uyğun olan dövlər (fiziki inkişafı çox az olan dövlər);
- Ölçüləri 10-cu sentil səviyyəsində və ondan az

səciyyələri müəyyən edilmişdir.

Nəticələr və onların müzakirəsi. Dövlün bədən kütləsi mühüm fetometrik ölçülərdən sayılır. Hestasiya yaşına müvafiq dövlün bədən kütləsi də mütənasib artırdı (şək.1).

Aldığımız nəticələri qiymətləndirmək üçün biz ənənəvi metodlardan fərqli, əlamətlərin bölüşdürülməsi səciyyənin qısa təsviri effektiv qeyri-parametrik üsulu olan, sentil üsul tətbiq etmişik. Sentil üsulun mahiyyəti ayrı bir səciyyəsinin inkişafının faktiki əlamətinin qaydaya salınmış bir sıra ilə müqayisəsidir. Bu sıra öz strukturuna müayinə edilən əlamətin bütün dəyişilmə diapasonu daxil edir və 100 intervala bölünmüşdür ki, bu intervala düşməyə bərabər ehtimal var. Lakin sentil intervalların ölçüləri mütləq ölçü vahidlərdə eyni deyil.

Hestasiya yaşına müvafiq dövlün bədən kütləsi barədə aldığımız məlumatlar sentillə şək.2, 3-də əks olunmuşdur.



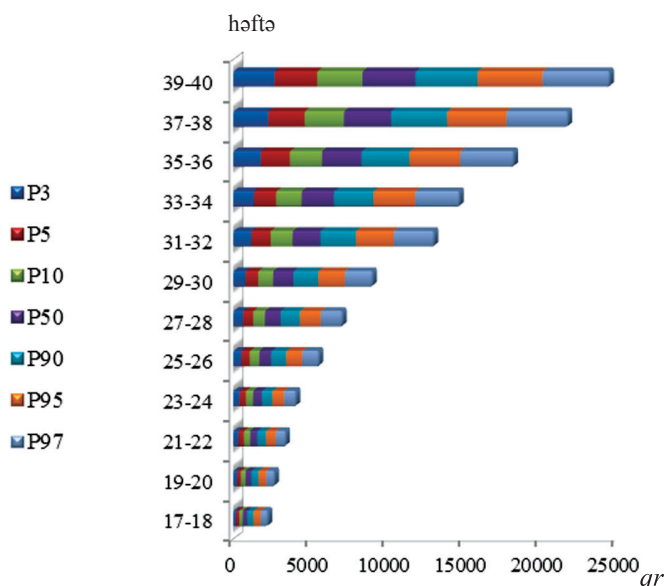
Şəkil 1. Hestasiya yaşına müvafiq bədən kütləsi

olan dövlər (hestasiya yaşına görə kiçik dövlər – SGA – small for gestational age);

- Ölçüləri 97-ci sentil səviyyəsində və ondan çox olan dövlər (fiziki inkişafı həddən çox izafi olan dövlər);
- Ölçüləri 95-97-ci sentildən səviyyəsində qədər olan dövlər (fiziki inkişafı çox izafi olan dövlər);
- Ölçüləri 90-95-ci sentillərə uyğun gələn dövlər (fiziki inkişafı çox izafi olan dövlər);
- Ölçüləri 90-cı sentil səviyyəsində və ondan yuxarı səviyyədə olan dövlər (hestasiya yaşına görə iri dövlər – LGA – large for gestational age);
- Ölçüləri 10-cu sentildən çox, 90-cı sentildən az olan dövlər (fiziki inkişafı hestasiya yaşına uyğun dövlər, AGA – appropriate for gestational age).

Bütün toplum üzrə, hər bir qrup hestasiya yaşına görə, qadının məskumlaşmasına (şəhər və kənd) və dövlün cinsinə (oğlan, qız) görə dövlərin bədən kütləsi

Şəhər əhalisinin oğlan və qız dövləri üçün 17-18 həftəlik orta bədən kütləsi müvafiq olaraq $348 \pm 8,7$ və $285 \pm 9,4$ qram ($n=50$; S_x 67 və 61) təşkil edərək bir-birindən kəskin fərqlənir ($p < 0,001$): şəhər əhalisində dövlün bədən kütləsi orta hesabla 63 qram çoxdur. Bədən kütləsinin sentil bölgüsünə görə də müqayisə olunan əhalinin fərqi böyükdür. Kənd əhalisi arasında oğlan və qız dövlərin 17-18 həftəlik orta bədən kütləsi (müvafiq olaraq: $332 \pm 8,6$ və $269 \pm 9,69$ qram) bir-birindən statistik dürüst fərqlənməmişdir ($p < 0,001$). Şəhər və kənd əhalisi üzrə həm oğlan ($348 \pm 8,7$ və $332 \pm 8,6$ qram), həm də qız ($285 \pm 9,4$ və $269 \pm 9,69$ qram) dövlərin 17-18 həftəlik orta bədən kütləsi bir-birindən statistik dürüst fərqlənməməlidir ($p > 0,05$). 19-20 həftəlik dövlərin bədən kütləsinin şəhər və kənd əhalisi üzrə orta səviyyəsinin müqayisəsi də yuxarıda qeyd olunan qanuna uyğunluğu təsdiq edir: qadının yaşayış yerindən asılı dövlün bədən



Şəkil 2. Hestasiya yaşına müvafiq oğlanların bədən kütləsi (P-sentillər)

kütləsi bir-birindən fərqlənmir, həm şəhər, həm də kənd əhalisi arasında oğlanların orta bədən kütləsi 19-20 həftəlik hestasiya dövründə müvafiq olaraq 44 və 40 qram qızların orta bədən kütləsindən çoxdur ($p < 0,001$). Qeyd olunan qanunauyğunluq növbəti hestasiya yaşlarında da izlənilir. Oğlan və qız dövlərin bədən kütləsinə görə fərqi şəhər və kənd əhalisi üzrə müvafiq olaraq: 21-22 həftəlikdə 45 və 43, 23-24 həftəlikdə 49 və 39, 25-26 həftəlikdə 77 və 75, 27-28 həftəlikdə 116 və 104, 29-30 həftəlikdə 129-122, 31-32 həftəlikdə 194 və 179, 33-34 həftəlikdə 208 və 205, 35-36 həftəlikdə 250 və 256, 37-38 həftəlikdə 301 və 301, 39-40 həftəlikdə 332 və 333 qram təşkil etmişdir. Göründüyü kimi hestasiya yaşı artıqca oğlan və qızların bədən kütləsinin fərqi çoxalır.

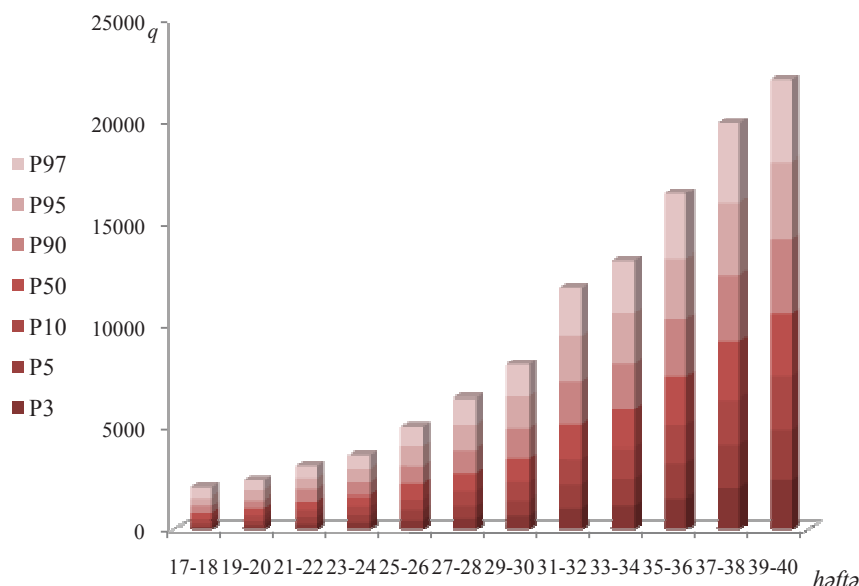
Beləliklə, Azərbaycanda hestasiya dövrünün bütün etaplarında oğlan və qız dövlərin bədən kütləsi bir-birindən dürüst fərqlənir, hamilə qadının yaşadığı yer (şəhər və kənd) bu səciyyəyə ciddi təsir etmir. Amma

statistik dürüst olmasa da bütün etaplarda eyni hestasiya müddətində və eyni cinsli dövlərin bədən kütləsi şəhər əhalisi üzrə bir qədər yüksəkdir.

Amerika Birləşmiş Ştatlarında aparılan müşahidəyə görə oğlan və qız dövlərin orta bədən kütləsinin fərqi 36 həftəlik hestasiya dövründə 201 qram, 40 həftəlikdə isə 140 qram təşkil etmişdir [9,13]. Bu ölkənin digər ştatında aparılan müşahidədə belə fərqi olmasını təsdiq edir və fərqi orta səviyyəsi 24, 28 və 40 həftəlik hestasiya müddətində müvafiq olaraq 40, 80 və 121 qram olmuşdur [9,13]. Hindistanda 36 və 40 həftəlik hestasiya müddətində oğlan və qızların bədən kütləsinin fərqi müvafiq olaraq 57 və 89 qram təşkil etmişdir [8,11]. Kanadada 24, 28 və 40 həftəlik hestasiya dövründə oğlan və qızların bədən kütləsinin fərqi müvafiq olaraq 41, 52 və 152 qram olmuşdur [10]. Bizim məlumatlardan görünür ki, 23-24, 27-28, 35-36 və 39-40 həftəlik hestasiya müddətlərində oğlan və qız dövlərin orta bədən kütləsinin fərqi müvafiq olaraq şəhər və kənd əhalisi üzrə 49 və 39; 116 və 104; 250 və 256; 332 və 333 qram təşkil etmişdir. Bu məlumatlardan aydın görünür ki, bütün ölkələrdə olduğu kimi Azərbaycanda da oğlanların bəndaxili müddətdə bədən kütləsi qızlarla müqayisədə çoxdur. Ölkələr arasında bu səciyyə yalnız göstəricilərin səviyyəsinə görə izlənilir. Amerika Birləşmiş Ştatlarında hətta ölkədaxili fərq nəzərə çarpır.

Azərbaycanda şəhər və kənd populyasioları üzrə dölün bədən kütləsinin fərqi mövcuddur, amma tədqiqatımızda bu fərqi dürüslüyü sübut olunmur.

Aldığımız məlumatların bir fraqmenti (3 və 97-ci sentillər üzrə 32 və 40 həftəlik hestasiya müddətində) Hindistan, ABŞ və Kanada alimlərinin nəticələri ilə müqayisə edilmişdir. 32-ci həftəlik hestasiya yaşında həm oğlan, həm də qızların bədən kütləsinin 3-cü sentili Azərbaycanda Hindistanla müqayisədə xeyli yüksək, ABŞ ilə müqayisədə bir qədər az, Kanada ilə müqayisədə bir-birinə yaxındır. Bu hestasiya yaşın-



Şəkil 3. Hestasiya yaşına müvafiq qızların bədən kütləsi (P-sentillər)

da bədən kütləsinin 97-ci sentilinə görə Azərbaycanda göstərici oğlanlar üçün Kanadaya çox yaxın, Amerika və Hindistandan isə bir qədər yüksəkdir, amma qızlar üçün göstəricinin səviyyəsi Kanada ilə müqayisədə kiçik, ABŞ və Hindistanla müqayisədə böyükdür. Nəzərə alsaq ki, 97-ci sentil bədən kütləsinin qeyri optimal səviyyəsinin sərhəddini müəyyən edir, onda ölkəmizdə oğlanların fiziki inkişafındakı bu fərq diqqətdən yayınmamalıdır.

Hestasiyanın 40 həftəsində oğlan və qızların bədən kütləsinin həm 3, həm də 97-ci sentilləri Kanada və ABŞ üzrə müvafiq göstəricilərdən nəzərə çarpan dərəcədə kiçikdir, amma Hindistanla müqayisədə xeyli yüksəkdir.

Beləliklə, Azərbaycanda dölün bətn daxili fiziki inkişafı güclü iqtisadiyyata malik ölkələrin müvafiq səviyyəsinə yaxınlaşır. Eyni hestasiya yaşında döllərin bədən kütləsi cinsdən asılı statistik dürust fərqlənir: oğlanların bədən kütləsi qızlarla müqayisədə 44-333 qram çoxdur. Azərbaycanda şəhər və kənd əhalisi üzrə eyni hestasiya yaşında olan döllərin bədən kütləsində fərq statistik dürust deyil, amma bütün hestasiya etaplarında eyni səciyyənin (şəhər üzrə göstəricinin nisbətən çoxluğu) izlənilməsi bu prosesin təsadüf deyil, qanuna uyğun olması ehtimalını göstərə bilər.

Azərbaycanda eyni hestasiya yaşında olan döllərin bədən kütləsinin səciyyələri inkişaf etmiş ölkələrin müvafiq səciyyələrinə yaxınlaşır.

Beləliklə, dölün bədən kütləsinin orta səciyyələri, hestasiya yaşından asılı artımı, oğlan və qızlar arasında fərq ayrır-ayrı ölkələrdə müxtəlifdir. Azərbaycan üçün səciyyəvi olan oğlan və qızların bədən kütləsinə görə fərqlərinin daha böyüklüyüdür. Dölün orta bədən kütləsi Azərbaycanda, Kanada və ABŞ-a nisbətən az, Hindistanla müqayisədə çoxdur.

Açar sözlər: USM, hestasiya, döl, dölün bədən kütləsi, sentil.

ƏDƏBİYYAT

1. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Пер. с англ. под общ. ред. проф. А.И. Гуса. // Мед-пресс-информ. Акушерство Москва 2011, Том 1, 720 с.
2. Aviam A., Aviram R., Ben-Haroush A. Sonographic fetal weight estimation compared with actual birth weight in two consecutive deliveries // *Ultrasound in Obstet Gynecol*, 2013, v.42, p.76-27.
3. Baumgarten M., Polanski L., Campbell B., et al. Placenta localization in first trimester pregnancies of women undergoing in vitro fertilization treatment // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2013, v.42, p.113-119.
4. Bennini J., Marussi E., Barini R. et al. Birth weight prediction by two- and three-dimensional ultrasound imaging // *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010, v.35, p.426-433.
5. Bricker L., Neilson J.P., Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) // *Cochrane Database Syst Rev* 2008, v.4, p. 34-41.
6. Burkhardt T., Schmidt M., Kurmanavicius J. et al. Evaluation of fetal anthropometric measures to predict the risk for shoulder dystocia // *Ultrasound obstet Gynecol.*, 2014, v.43, p.77-82.
7. Eggebo T.M. Ultrasound in the future diagnostic tool in aktiv labor // *Ultrasound obstet. Gynecol.*, 2013, v.41, p.361-363.
8. Figneras F., Gardosi J., Should W. Customize Fetal growth standards // *Fetal diagnosis and Therapy*, 2009, v.9, p.22.
9. Haram K., Softeland E., Bukowski R. Intrauterine growth restriction: effects of physiological Fetal growth determinants on diagnosis // *Obstetrics and Gynecology International*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/708126>
10. Kramer M., Platt R., Wen S. et al. A new and improved population based Canadian Reference for birth weight for gestational age // *Pediatrics*. Official journal of the American academy of pediatrics, 2011, v.108, p. 35.
11. Kumar V., Jeyaseelan L., Sebastian T. et al. New birth weight reference standards customized to birth order and six of babies from South India // *BMC Pregnancy and Child birth*, 2013, v.13, p.38.
12. Nayeri U., West A., Nardini H. et al. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchyme dysplasia and subsequent pregnancy outcome // *Ultrasound obstet. Gynecology*, 2013, v.41, p.366-374.
13. Obido A., Cahill A., Goetzinger K. et al. Customized growth charts for twin gestations to optimize identification of small for gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death // *Ultrasound obstet. Gynecol.*, 2013, v. 41, p.637-642.

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С, КАК ФАКТОР, ФОРМИРУЮЩИЙ ПРИОБРЕТЕННУЮ ПРЕДИСПОЗИЦИЮ К ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ОПУХОЛЯМ

М.К.Мамедов, Т.Н.Мамедова, Ю.А.Ахмедов
Национальный центр онкологии, г.Баку

CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AS A FACTOR FORMING THE ACQUIRED PREDISPOSITION TO EXTRAHEPATIC MALIGNANT TUMORS

M.Mamedov, T.Mamedova, Y.Akhmedov

The authors presented information reflected modern published in literature data about role chronic hepatitis C in development of acquired predisposition to extrahepatic malignant tumors. It is demonstrated that durant course of chronic hepatitis C is able to increase risk of appear not only hepatocellular carcinoma and lymphomas, but several differ malignant tumors.

Key words: viral hepatitis C, extrahepatic malignant tumors

Вирусный гепатит С сегодня является одним из глобально распространенных вирусных инфекций, а инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС) пока остается одной из наиболее распространенных в мире вирусных инфекций [1].

Инфицирование этим вирусом ведет к развитию протекающей до 6 месяцев острой инфекции, которая либо остается скрытой и идентифицируется лишь по появлению в крови специфических антител, либо клинически проявляется в форме острого гепатита С, который протекает на протяжении не более 6 месяцев.

В дальнейшем по истечению 6 месяцев острая инфекция трансформируется в хроническую инфекцию, которая в большинстве случаев находит клиническое выражение в форме хронического гепатита С (ХГС). При этом варианте развития событий приблизительно у половины инфицированных на протяжении 20 лет может развиваться цирроз печени (ЦП) [2].

Вероятность развертывания этих вариантов зависит от целого ряда привходящих обстоятельств, хотя чаще всего приходится иметь дело со следующими типичными ситуациями.

1. В среднем у 30% инфицированных лиц на протяжении 6 месяцев после заражения происходит спонтанная элиминация ВГС. Если острая инфекция протекает в форме гепатита, то в этих случаях отмечается самопроизвольное излечение заболевших.

2. В среднем, у 50% лиц с острой инфекцией развивается хроническая инфекция, клинически протекающая в форме ХГС. Примерно, больше, чем у половины этих пациентов за 20 лет развивается ЦП (развитию ЦП способствует наличие у пациен-

тов отягощающих факторов: возраста старше 40 лет, алкоголизма, наркомании, коинфекции вирусами гепатита В или иммунодефицита человека). У остальных пациентов с ХГС ЦП чаще развивается в более поздние сроки.

3. Примерно у 20% пациентов с хронической ВГС-инфекцией клинически манифестный типичный ХГС не развивается, а инфекция на протяжении длительного периода может протекать бессимптомно, напоминая «здоровое» носительство вируса гепатита В (ВГВ). У части лиц с такой формой инфекции в дальнейшем на определенном этапе ее развития может отмечаться ее клиническая манифестация и формирование той или иной формы ХГС [3].

Переходя к вопросу о медико-социальном значении ВГС-инфекции и наносимом ею ущербе мировому сообществу, в первую очередь, надо отметить, что согласно данным ВОЗ, в 2015 г в мире проживало почти 500 млн человек, инфицированных ВГС, из которых не менее, чем у 170 млн человек имелся ХГС, а у остальных - субклинически протекавшая ВГС-инфекция [4]. При этом, отмечено, что в 2015 г от ХГС и его осложнений умерло 500 тыс человек [5].

Говоря об осложнениях ХГС, важнейшим из которых является ЦП, надо отметить, что в настоящее время еще одним осложнением ХГС считается и гепатоцеллюлярный рак печени (ГРП) - злокачественная опухоль, возникающая у части пациентов с длительно протекающей ВГС-инфекцией.

Ранее считалось, что ГРП имеет этиопатогенетическую связь с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ), который еще в 1985 г официально был признан экспертами ВОЗ одним

из важных канцерогенных факторов для человека, по значимости уступающим лишь курению [6].

На вероятную связь ГРП с ВГС-инфекцией впервые еще в 1989 г указал итальянец Масимо Коломбо, который показал высокую частоту выявления антител ВГС у больных ГРП [7]. В дальнейшем существование высокой корреляции частоты развития ГРП с ХГС было подтверждено в широкомасштабных эпидемиологических наблюдениях, проведенных в ряде стран мира.

К началу нашего века было установлено, что наличие хронической ВГС-инфекции не менее, чем в 10 раз повышает риск возникновения ГРП, а в 1994 г комиссия Международного агентства по изучению рака отнесло ХГС к числу факторов, канцерогенных для человека [8]. Интересно, что если в Азии и Африке случаи ГРП в большинстве случаев были связаны с хронической ВГВ-инфекцией, то в Европе и Северной Америке большая часть ГРП ассоциируется именно с ХГС [9].

Однако, несмотря на эпидемиологически безупречные данные о том, что с ХГС действительно связано не менее 25% регистрируемых в мире случаев заболевания ГРП (еще 50% случаев ГРП связывают с ВГВ-инфекцией), объяснить механизмы возникновения этой ЗО у больных ХГС в рамках традиционной молекулярно-генетической парадигмы канцерогенеза не удалось, из-за, по меньшей мере, двух обстоятельств [10].

Во-первых, тот факт, что ВГС не является истинно онкогенным вирусом (он не обладает собственной обратной транскриптазой и не содержит в геноме каких-либо известных онкогенов и молекулярных промоторов, способных активировать клеточные протоонкогены) сегодня уже никем не оспаривается. Во-вторых, в отличие от ГРП, ассоциированного с ВГВ-инфекцией и не имеющего прямой связи с предшествующим ему ЦП, ГРП возникает лишь у больных ХГС, имеющих признаки ЦП, причем ГРП появляется лишь у сравнительно небольшой части таких больных ХГС, страдающих этим заболеванием много лет [11].

Эти обстоятельства побуждают трактовать роль ХГС в отношении ГРП как фактора, способствующего формированию в организме приобретенной предрасположенности в отношении этой ЗО [12]. При этом, особенностью канцерогенеза, ассоциированного с ВГС-инфекцией, является то, что предрасположенность к ГРП инициируется не ВГС-инфекцией, как таковой, а только ЦП, который выступает в отношении ГРП в качестве своеобразного факультативного «предрака» печени [9, 10].

Переходя к рассмотрению второго важнейшего онкологического аспекта ВГС, надо вспомнить, что практически сразу после идентификации ВГС появились первые сообщения итальянских исследова-

телей о вероятной причастности хронической ВГС-инфекции к возникновению лимфопролиферативных заболеваний [13]. Проведенные позднее наблюдения показали, что ВГС обладает отчетливыми лимфотропными свойствами, а ВГС-инфекция ассоциируется лишь с В-клеточными вариантами неходжкинских лимфом (НХЛ) [14, 15]. В дальнейшем ассоциация между НХЛ и ВГС подтверждена многими исследованиями и ныне считается, что инфицирование ВГС повышает риск развития НХЛ не менее, чем в 2-3 раза [16, 17].

Последний факт, как и данные о том, что противовирусная терапия ХГС способна вызывать регрессию этих ЗО, стали первыми камнями, заложенными в фундамент концепции о способности ВГС-инфекции инициировать повышение риска появления и внепеченочных ЗО [18].

На обоснованность постановки вопроса о такой способности ВГС-инфекции косвенно указывали следующие теоретические соображения.

Во-первых, известно, что в основе любой приобретенной предрасположенности к ЗО лежит комплекс типовых процессов нарушений структурно-метаболического гомеостаза и, в том числе, депрессия естественной противоопухолевой резистентности (ЕПР) [19]. И если ВГС-инфекция, вызванная неонкогенным вирусом, выступала в роли фактора формирования приобретенной предрасположенности в отношении ГРП и НХЛ, нельзя исключить того, что эта же инфекция способна формировать предрасположенность и к другим типам ЗО [20].

Во-вторых, развитие ХГС-инфекции сопровождается субклинической дисфункцией печени, инициирующей метаболическую иммунодепрессию и угнетение ЕПР [21]. Кроме того, ВГС, несмотря на отсутствие у него онкогенной активности, обладает иммуотропной активностью и способен угнетать ЕПР [22, 23]. Суммируясь, эти процессы, ведут к формированию и даже к усилению предрасположенности к ЗО [24].

В-третьих, частая регистрация (до 45%) у лиц, инфицированных ВГС, «внепеченочных проявлений», а также выявление РНК ВГС в разных клетках внепеченочного гистогенеза, позволяли теоретически иметь ввиду возможность реализации канцерогенного потенциала этого вируса и в других органах и тканях [25].

И, наконец, в-пятых высокая частота выявления антител к ВГС отмечалась не только у больных ГРП и НХЛ, но и у больных рядом других ЗО. Очевидно, что это может быть опосредованным проявлением причастности ВГС к возникновению этих ЗО [18].

Не будучи достаточно убедительными по отдельности, эти соображения в комплексе послужили идеологической основой для постановки на повестку дня вопроса о том, может ли ХГС повышать риск

возникновения внепеченочных ЗО.

Первые, хотя и разрозненные данные, подтверждающие реальность такой роли ВГС-инфекции были получены еще в начале нашего века, когда появились отдельные публикации о повышении у лиц с ХГС частоты возникновения некоторых ЗО и повышения показателей смертности от них. Такие данные появились в отношении рака полости рта [26], рака легкого [27], рака почки [28], рака молочной железы [29, 30] и рака поджелудочной железы [31].

Однако большинство этих данных были получены при оценке показателей заболеваемости ХГС в районах, эндемичных в отношении ВГС-инфекции. На реальность роли ХГС в качестве фактора предрасположенности к ЗО в Европе указывалось лишь в единичных публикациях [32].

Впервые систематически исследовала эту проблему специально сформированная исследовательская группа, которая для ее изучения в период 2006-2010 гг в США провела крупное многоцентровое когортное исследование - с помощью компьютерных программ были ретроспективно проанализированы и сравнены между собой данные о заболеваемости разными ЗО среди двух групп лиц: более 12 тыс больных ХГС и более, чем 2 млн лиц, свободных от ВГС-инфекции. Для этих групп пациентов были рассчитаны показатели относительного риска возникновения как ЗО вообще, так и различных ЗО [33].

Опубликованные в 2015 г результаты этого исследования с определенностью свидетельствовали о том, что общий риск появления ЗО среди больных ХГС оказался действительно выше такового среди общей популяции, причем различие между ними сохраняло устойчивый характер в интервале $p < 0,05$. При сравнении риска возникновения разных ЗО достоверное различие было выявлено не только в отношении ГРП и НХЛ, но и в отношении рака поджелудочной железы, прямой кишки, пищевода, полости рта, почки и рака легкого.

Это позволило прийти к выводу о том, что наличие ХГС повышало риск возникновения как печеночных, так и внепеченочных ЗО. Ясно, что ХГС действительно выступал в качестве фактора, формирующего предрасположенность к ЗО, вообще, и к некоторым ЗО, в частности.

Здесь уместно отметить и то, что в этом исследовании было оценено и влияние ХГС еще на два показателя, отражающих формирование предрасположенности к ЗО: на средний возраст, в котором был установлен диагноз ЗО и на показатели смертности этих больных.

Оказалось, что средний возраст на момент установления диагноза ЗО в группе больных ХГС был в среднем на 7,4 года меньше по сравнению с больными

ми из общей популяции. К таким ЗО относились не только ГРП и НХЛ, но и рак полости рта, пищевода, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, легкого, простаты и лейкоз. Смертность от ЗО среди больных ХГС оказалась достоверно выше таковой среди больных ЗО из общей популяции. При этом повышенная смертность была отмечена не только при ГРП и НХЛ, но и при раке полости рта, прямой кишки и поджелудочной железы.

Нельзя не отметить, что почти аналогичные результаты о причастности ВГС-инфекции к возникновению внепеченочных ЗО были опубликованы в 2016 г другой группой исследователей, которые ретроспективно проанализировали и сравнили между собой полученные в период 2008-2012 гг данные о заболеваемости, различными ЗО в двух группах жителей США - более, чем у 34 тыс больных ХГС и у более 5 млн человек, свободных от ВГС-инфекции [34].

Было показано, что общий показатель заболеваемости всеми принятыми во внимание ЗО среди больных ХГС статистически устойчиво превосходил соответствующий показатель у лиц из общей популяции. Этот показатель в отношении ГРП у больных ХГС более, чем в 60 раз превышал этот же показатель у людей из контрольной группы.

Интересно, что показатели заболеваемости другими ЗО среди больных ХГС до 2-3 раз превышали аналогичные показатели у лиц, свободных от этой инфекции. Такими оказались: 1) НХЛ; 2) опухоли головы и шеи; 3) рак легкого; 4) рак пищевода; 5) рак желудка; 6) рак поджелудочной железы; 7) рак простаты; 8) рак почки и 9) множественная миелома.

Характеризуя значение описанных выше наблюдений, отметим, что его результаты прямо указывали на то, что у больных ХГС риск развития внепеченочных ЗО и смерти от них действительно оказался выше, чем среди лиц из общей популяции, свободных от инфекции.

Не вдаваясь в детали возможных механизмов, лежащих в основе действия ХГС в качестве фактора, предрасполагающего к возникновению внепеченочных ЗО, отметим лишь то, что, по всей вероятности, они связаны со своеобразным коканцерогенным действием процесса репродукции ВГС и не имеют принципиальных отличий от таковых при возникновении на фоне ХГС ГРП и НХЛ [10]. Такое действие может быть обусловлено и метаболическими последствиями дисфункции печени, например, изменением уровня тех или иных гормонов, по аналогии с тем неблагоприятным действием ВГС-инфекции на течение и прогноз рака молочной железы [35].

Итак, изложенное выше указывает на то, что ХГС может повышать риск возникновения по меньшей мере девяти внепеченочных ЗО. Однако трактуя результаты описанных исследований, нельзя не учи-

тывать и возможное влияние на частоту возникновения этих ЗО и целого ряда сторонних факторов и, в том числе, географических особенностей регионов, где проводились наблюдения, специфики питания и наличия у части обследованных лиц вредных привычек и, главное, курения и употребления алкоголя и т.д.

Поэтому, несмотря на значительную выборку обследованных лиц, широкий диапазон их возрастов и рас, для вынесения окончательного суждения о роли ХГС как фактора, формирующего предрасположенность к внепеченочным ЗО и осмысления его значения, необходимо продолжить широкомасштабное изучение характера связи между ХГС и этими ЗО.

Практическое же значение этих данных состоит в том, что многомиллионная армия больных ХГС представляет собой огромную группу лиц с высоким риском возникновения не только ГРП, но и внепеченочных ЗО. Поэтому, врачи, наблюдающие этих больных, должны знать об этом и принимать все возможные меры для снижения у этих больных онкологического риска. Учитывая продолжительный характер течения ХГС, важнейшей из этих мер является начало своевременного лечения этих больных с использованием противовирусных препаратов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, внепеченочные злокачественные опухоли

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамедов М.К. Вирусный гепатит С. Баку: Сада, 2014, 174 с;
2. Hepatology. A clinical textbook. Eds. S.Mauss et al. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2016, 710 p.
3. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Особенности естественной эволюции клинических проявления инфекции, вызванной вирусом гепатита С и цели противовирусной терапии. // Современные достижения азерб. медицины, 2010, N.1, с.32-36;
4. Guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. WHO: 2016, 145 p.;
5. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Кадырова А.А. Важнейшие достижения и перспективные пути дальнейшего развития инфекционной гепатологии. // Соврем. достижения азербайдж. медицины, 2016, N.2, с.3-11;
6. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993, 147 с.;
7. Colombo M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. // Seminars in liver diseases, 1989, v.19, p.263-269;
8. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Онкологические аспекты парентеральных вирусных гепатитов. // Экспериментальная и клиническая гепатология (Москва), 2006, N.5, с.64-69;
9. Павлов А.И., Хазанов А.И. Плюсин С.В. и др. Этиология предраковых заболеваний печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой. // Ж. гастроэнтерол., гепатологии и колопроктологии, 2008, N.6, с.51-56;
10. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах канцерогенеза, ассоциированного с вирусами гепатитов В и С. // Азерб. Ж. онкологии, 2006, N1, с.132-138;
11. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J.Main, H.Thomas London: International medical press, 2009, 210 p.;
12. Мамедов М.К. О предрасположенности к опухолям. // Азерб.Ж.онкологии, 2001, N.2, с.99-108;
13. Лепков С.В., Сторожаков Г.И., Косюра С.Д. и др. Хронический вирусный гепатит С и лимфопролиферативные заболевания. // Клиническая онкология, 2006, N.2, с.57-62;
14. Мамедов М.К. Лимфомы и инфекция, вызванная вирусом гепатита С. // Азерб. Ж. онкологии, 2007, N.1, с.14-19;
15. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Вирус гепатита С - от смешанной криоглобулинемии к лимфомам. // Медицинская вирусология (М.), 2007, N.1, с.197-204;
16. Крячок И.А., Ульянов Е.О., Кадникова Т.В. и др. Лимфома и гепатит С. // Клиническая онкология, 2016, N.3, с.67-71;
17. Буевров А.О. Хронические заболевания печени. Краткое руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2013, 142 с.;
18. Михайлов М.И., Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С у онкологических больных. М.: ООО ВК, 2012, с.33-37;
19. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Приобретенная предрасположенность к злокачественным опухолям. // Азерб.Ж.онкологии, 2011, N.2, с.3-11;
20. Мамедов М.К. Неонкогенные вирусы и злокачественные опухоли человека. // Биомедицина, 2005, N.3, с.3-11;
21. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003, 140 с.
22. Мамедов М.К., Семенов Т.А., Кадырова А.А. Хронические инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С как фактор депрессии неспецифической резистентности. // Мир вирусных гепатитов, 2005, N.5, с.5-6;
23. Mamedov M. Non-oncogenic viruses can induce depression of host antitumour resistance. / Persistent viral infections: problems of pathogenesis. Abstr. Int. Symposium. Delft, 2006, p.171-172;
24. Мамедов М.К. О роли метаболической иммунодепрессии в качестве фактора предрасполагающего к развитию онкологических заболеваний. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2012, N.2, с.32-37;
25. Мамедов М.К. Внепеченочные проявления инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.2, с. 51-55;
26. Nagao Y., Sata M., Noguchi S. et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. // J. Oral. Pathol. Med., 2000, v.29, p.259-266;
27. Nobles J., Wold C., Fazekas-May M. et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. // Laryngoscope, 2004, v.114, p.2119-2122;
28. Gordon S., Moonka D., Brown K. et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2010, v.19, p.1066-1073;
29. Larrey D., Bozonnet M., Assenat E. Is chronic hepatitis C virus infection a risk factor for breast cancer? // World J. Gastroenterol., 2010, v.16, p.3687-3691
30. Su F., Chang S., Chen P. et al. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. // BMC Cancer, 2011, v.11 p.495;
31. Woo S., Joo J., Lee W. et al. Risk of pancreatic cancer in relation to ABO blood group and hepatitis C virus infection in Korea: a case-control study. // J. Korean Med. Sci., 2013, v.28, p. 247-251;
32. Omland L., Farkas D., Jepsen P. et al. Hepatitis C virus infection and risk of cancer: a population-based cohort study. // Clin. Epidemiol., 2010, v.2, p.179-186;
33. Allison R., X.Nong X., A.Moorman A. et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection. // J. Hepatology 2015, v.63, p.822- 828;
34. Nyberg A. The association of extrahepatic cancers with chronic hepatitis C virus infection. // Gastroenterology and Hepatology (NY), 2016, v.12, p.185-187;
35. Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О механизмах реализации негативного влияния хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на течение и прогноз рака молочной железы. // Медицинские новости (Минск), 2017, N.9, с.50-52.

УРОВЕНЬ И СООТНОШЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У ДЕТЕЙ С IGA НЕФРОПАТИЕЙ

Р.О. Бегляров, М.Р.Кулиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

THE LEVEL AND RATIO OF PRO-AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BLOOD IN CHILDREN WITH IGA NEPHROPATHY

R.Baylarov, M.Guliyev

The aim is to study the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, their correlation in children with IgA-nephropathy.

Material and methods. 119 children were examined. The main group consisted of 89 children with IgA-nephropathy, control group - 30 children without glomerulonephritis. In the main group of boys there were 58 (65.2%), girls - 31 (34.8%), average age - 11.82 ± 1.67 years. The concentration of pro- (IL-1 β , IL-8, TNF- α , IFN- γ) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-4) in the blood was determined.

Results. The average level of all cytokines in the main group exceeded the control one. The statistically significant difference in the ratio of IL-1 β was 1.9 times ($p < 0.05$), IL-8 1.4 times ($p < 0.05$), TNF- α 4.0 times ($p < 0.01$), IFN- γ - 1.8 times ($p < 0.05$), IL-4 and IL-10 - 1.3 times ($p < 0.05$) respectively. The index of cytokines in children with IgAN was 1.54, which indicated a cytokine imbalance. Analysis of the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines showed a predominance of Th-1 immune response.

Key words: children, IgA-nephropathy, clinical syndrome, cytokines.

IgA-нефропатия (IgАН) является наиболее распространенной причиной первичного (идиопатического) гломерулонефрита (ГН) в мире и довольно распространенной патологией, составляющая в Европе, Азии и Австралии 20-40% всех случаев первичного повреждения гломерул [9,11,14]. По данным морфологических регистров, частота IgАН варьирует в зависимости от географического региона, составляя от 10-20% в США и Европе, до 40-45% – в странах Азии [10,11]. Наиболее часто заболевание встречается в Японии, вследствие, вероятно, широкого использования скринирующих программ для выявления патологии почек среди школьников. Реже IgАН встречается в США и Канаде, и очень редко в Центральной Африке. Установлено, что IgАН чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы [6,13]. Наиболее полные данные об эпидемиологии IgАН почти за 20-летний период наблюдения в штате Кентукки (США) приведены недавно. Согласно этим данным, если распространенность IgАН в 1974-1979 гг. составляла 5,4 случая на 1 млн населения, то в 1990-1994 гг. она возросла до 12,4 случаев на 1 млн населения [9,11].

В детском возрасте IgA-нефропатия является одной из наиболее распространенных форм первичных гломерулопатий и самой частой причиной гематурии. В частности, эта патология, по данным литературы, наблюдается у 12% детей, подвергнутых нефробиопсии, и в 14-26% является причиной всех

случаев рецидивирующей гематурии [7,12].

Однако, считается, что истинная распространенность IgАН выше, так как, с одной стороны, не всем пациентам с характерной клинической картиной заболевания выполняют биопсию почки, а с другой стороны, признаки IgАН обнаруживают в биоптатах почек у лиц без явных клинических проявлений заболевания [2,4].

Необходимость ранней диагностики первичной IgАН особенно ощущается у детей. IgA-нефропатия медленно прогрессирует, и почечная функция может даже оставаться неизменной на протяжении десятилетий. Долгосрочная прогностическая ценность модифицируемых факторов риска, таких как протеинурия и пролиферативное/воспалительное поражение при биопсии почек, остается неизвестной. Интерес был сосредоточен на полулуниях, которые представляют собой четкий фактор риска для васкулитов почек. Сообщалось о ряде редких случаев экстракапиллярного IgАН с участием более 40% клубочков, но в большинстве случаев IgАН включает менее 10% клубочков. До настоящего времени неизвестен долгосрочный эффект небольших полулуний, обнаруженных случайно или без клинической картины прогрессирующего IgАН. Исследование в Оксфорде не смогло найти прогностическое значение полулуний у детей или взрослых, и эти результаты были подтверждены недавним исследованием VALIGA на 1147 пациентах с IgАН (174 ребенка) [5]. В ис-

следовании сообщается о корреляции между временем, прошедшим от диагноза нарушений мочеиспускания и биопсии почек, которая предполагает, что полулуния связаны с началом заболевания, а затем, вероятно, подвергаются процессу заживления в склеротических поражениях, которые обычно обнаруживаются при биопсии, проведенной через годы после начала. Авторы этого исследования предполагают, что первичный IgAN может иметь сходство с нефритом пурпуры Хеноха-Шенлейна, который характеризуется острым клубочковым повреждением, мезангиальной пролиферацией, инфильтрацией эндочашилярного лейкоцита и образованием полулуния и что эти поражения могут подвергаться разрешению при склеротическом заживлении. Эта гипотеза наводит на мысль о бессимптомном прогрессировании нескольких случаев IgAN без явных клинических изменений, еще раз подчеркивая необходимость совместной клинической и патологической оценки детей с IgAN, которая рассматривает как лежащее в основе патогенетическое событие, так и его возможную эволюцию [5,6].

Современные представления о развитии воспалительной реакции невозможны без участия цитокинов. Они играют важную роль в возникновении и поддержании патологического процесса при IgAN.

Однако, несмотря на интенсивные исследования в области патогенеза IgA-нефропатии, механизмы, лежащие в основе гломерулярного отложения IgA остаются неизвестны.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, их соотношений у детей с IgA-нефропатией.

Материал и методы. Обследовано 119 детей. Основную группу составили 89 детей с IgA-нефропатией, контрольную группу - 30 детей без гломерулонефрита. В основной группе мальчиков было 58 (65,2%), девочек - 31 (34,8%). Возраст детей колебался от 7 до 15 лет, средний возраст - $11,82 \pm 1,67$ лет. В возрасте 7-10 лет было 37 (41,6%), 11-15 лет - 52 (58,4%) детей. Длительность заболевания в среднем составила $4,12 \pm 1,77$ лет. В контрольной группе мальчиков было 19 (63,3%), девочек - 11 (36,7%), средний возраст - $10,7 \pm 5,11$ лет.

Применены общеклинические, биохимические и инструментальные (УЗИ) методы исследования. Выраженность гематурии определяли проведением пробы по Нечипоренко, скорость клубочковой фильтрации - по формуле Шварца.

Почечный биоптат, полученный при чрескожной пункционной биопсии после гистологического анализа, был исследован морфологически с использованием световой и электронной микроскопии.

Концентрацию про- (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α , γ -ИФН) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4) определяли в крови методом иммуно-

ферментного анализа с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Статистическую обработку результатов осуществляли путем использования стандартных пакетов программы Statistica version 6,0 (США). Определяли среднее квадратическое отклонение, доверительный интервал по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$.

Рассчитаны индексы интерлейкинов и цитокиновый индекс, а также коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, результаты которых выражали в условных единицах. Индекс цитокинов (ИЦ) определяли по формуле: $ИЦ = И1 + (И2 - 1)$, где И1 - средний арифметический показатель индексов провоспалительных ИЛ; И2 - средний арифметический показатель индексов противовоспалительных ИЛ. Индексы ИЛ рассчитывали путем отношения величин цитокинов к контрольным значениям. Оценку проводили исходя из того, что $ИЦ \leq 1$ означает оптимальный баланс цитокинов, $ИЦ > 1$ - дисбаланс цитокинов [3].

Результаты и обсуждение. У 49 (55,0%) обследованных детей основным клиническим синдромом был нефротический, у 40 (44,9%) детей - гематурический. В 67,4% случаев отмечались очаги хронической инфекции в виде хронического тонзиллита, кариеза. У 44,9% детей отмечались частые ОРВИ, у 3,4% детей - бронхиты.

Повышение АД отмечалось в 20,2% случаев. В 21,3% случаев протеинурия составила 0,033 г/л, в 78,7% случаев протеинурия была в интервале 0,066-0,66 г/л. Эритроцитурия отмечалась у всех от 15 до 65 в п/з. Концентрационная функция почек была нарушена у 77,5%, скорость клубочковой фильтрации снижена у 24,7% пациентов, уровень креатинина в нормальных пределах.

Патофизиологическими факторами прогрессирования IgAN, согласно Оксфордской классификации [5], считаются 4 патологических признака при световой микроскопии: 1) мезангиальная гиперклеточность; 2) эндочашилярная гиперклеточность; 3) сегментарный гломерулосклероз; 4) тубулярная атрофия/интерстициальный фиброз. Возможно формирование полулуний. Среди обследованных детей у 23 (25,8%) отмечалась мезангиальная гиперклеточность, у 20 (22,5%) фиброзные полулуния, у 46 (51,7%) склерозированные клубочки.

При исследовании цитокинового статуса у детей основной группы в сравнении с контрольной отмечались изменения (рис.1).

Как видно из рис.1, средний уровень всех цитокинов в основной группе превышал контрольный. Статистически значимая разница в отношении ИЛ-1 β составила 1,9 раза ($p < 0,05$), ИЛ-8 - 1,4 раза ($p < 0,05$), ФНО- α - 4,0 раза ($p < 0,01$), ИФН- γ - 1,8 раза

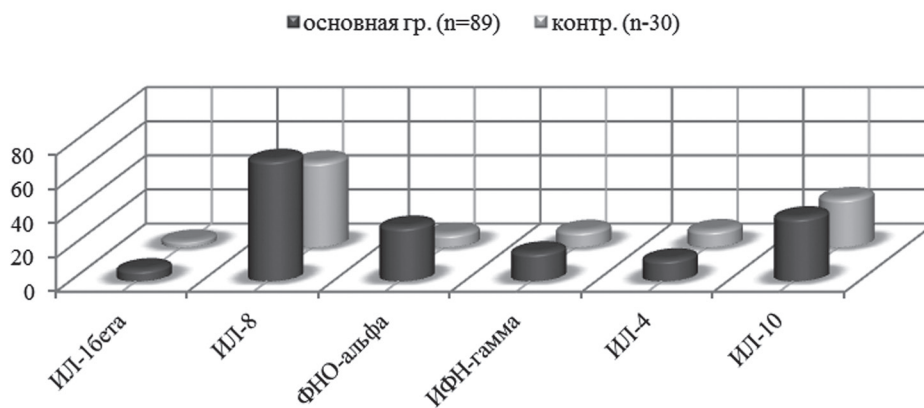


Рис.1. Показатели цитокинового статуса (в пг/мл) у детей с IgAN

($p < 0,05$), ИЛ-4 и ИЛ-10 - 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Учитывая то, что цитокины образуют единую трансмиттерную сеть, где имеет значение не только уровень, но и соотношение цитокинов, которое может служить дополнительной информацией для оценки состояния пациентов, нами были рассчитаны цитокиновые индексы. Индекс цитокинов (ИЦ) у детей с IgAN составил 1,54 усл.ед, что свидетельствовало о цитокиновом дисбалансе.

Анализ баланса про- и противовоспалительных цитокинов показал преобладание Th-1 иммунного ответа (рис.2).

те [1]. Установлено, что иммунные комплексы, в состав которых входит IgA, накапливаясь в гломеруле, способствуют развитию воспалительных реакций. При этом выделяется большое количество цитокинов, происходит инфильтрация клубочка лимфоцитами и моноцитами и пролиферация резидентных гломерулярных клеток, что отражает воспалительные изменения, происходящие в клубочке при IgA-нефропатии [1,3]. Взаимодействие макромолекул IgA с рецепторами на мезангиальных клетках вызывает провоспалительную и профибротическую трансформацию мезангиума. Кроме того, это приводит к гиперсекреции компонентов экстрацеллю-

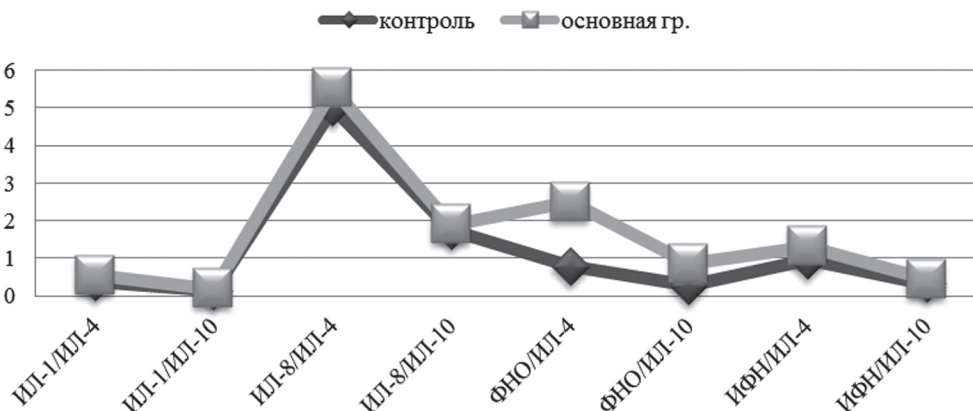


Рис.2. Коэффициенты соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (усл.ед.) в крови у детей с IgAN

У детей с IgAN отмечалось достоверное повышение индекса соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 ($p < 0,05$), ФНО- α /ИЛ-4 и ФНО- α /ИЛ-10 ($p < 0,01$), а также ИФН- γ /ИЛ-4 и ИФН- γ /ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее существенные различия выявлены в содержании провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β и ФНО- α .

Известно, что цитокины – это белковые или полипептидные продукты активированных клеток иммунной системы, которые являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном отве-

лярного матрикса и провоспалительных цитокинов, которые увеличивают экспрессию мезангиальными клетками рецепторов к IgA [1]. Таким образом, происходит формирование петли амплификации.

Полученные нами результаты согласуются с данными S. Inaba et al. [8], которые отметили положительную корреляцию степени увеличения сывороточного провоспалительного цитокина – ФНО- α с величиной гематурии и выраженностью мезангиально-клеточной пролиферации у детей, страдающих IgA-нефропатией [14]. У больных IgA-нефропатией

гиперсекреция ФНО- α может приводить к непосредственному увеличению секреции ИЛ-10, который способен повышать число IgA-продуцирующих В-лимфоцитов костного мозга [14].

Механизм развития IgA-нефропатии – иммунокомплексный. По современным представлениям, ведущую роль играют изменения структуры молекулы IgA, обусловленные нарушением процессов ее гликозилирования и полимеризации и, как следствие, нарушение взаимодействия с белками матрикса, рецепторами к IgA на мезангиальных и других клетках.

На протяжении ряда лет течение IgA-нефропатии рассматривалось как доброкачественное, и лишь длительный катамнез позволил сделать вывод о том, что эта патология зачастую является причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей. По данным литературы, IgA-нефропатия в 7-30% случаев является причиной терминальной стадии ХПН. Выявлено, что распространенность развития терминальной стадии ХПН вследствие IgA-нефропатии составляет 5,5 случаев на 1 млн населения [5,6].

Следует отметить, что до сегодняшнего дня вопросы, связанные с этиологией IgA-нефропатии, являются предметом дискуссий. IgA-нефропатия может быть самостоятельным заболеванием или синдромом. Следовательно, по происхождению выделяют первичную (идиопатическую) IgA-нефропатию и вторичную. Вторичная IgA-нефропатия рассматривается как синдром при различных заболеваниях: геморрагическом васкулите, системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите, герпетическом дерматите и др. [14]. Этиологию заболевания связывают с вирусной или бактериальной инфекцией верхних дыхательных путей [10,14].

Анализ результатов многочисленных исследований позволяет предположить, что в патогенезе IgAN важную роль играют цитокины, которые являются важным элементом иммунного ответа. При их исследовании у больных IgA-нефропатией оказалось, что у них повышена экспрессия рецепторов к ИЛ-4, а также повышен синтез ИФН-гамма. Выявлено, что у 40% больных в моче обнаруживается ИЛ-6 и его экскреция повышена, но в сыворотке крови больных ИЛ-6 не определяется. Кроме того, при IgA-нефропатии в моче обнаружены ИЛ-1 β и ФНО- α . Концентрация ИЛ-1 β в моче коррелирует с тяжестью гломерулярных и тубулоинтерстициальных нарушений, а также степенью протеинурии. Имеются данные о более высоком уровне ФНО- α в моче у больных с мезангиальным склерозом, и отрицательной корреляционной связи его концентрации с клиренсом эндогенного креатинина [3,10]. Повышенная способность к продукции цитокинов при стимуляции лимфоцитов подтверждает наличие повреждения в системе взаимоотношений моноциты-Т-клетки

у больных. Увеличение продукции ИЛ-10 может сказываться, в конечном счете, на повышении количества IgA-синтезирующих лимфоцитов в костном мозге. Возможно, что высокий уровень эндогенного ИЛ-10 нарушает регуляцию эффекторных функций моноцитов и, следовательно, синтез IgA слизистыми оболочками. Это предположение основано на том, что добавление ИЛ-10 в культуру мононуклеаров периферической крови больных IgA-нефропатией значительно снижает синтез и IgA2 по сравнению с культурой клеток здоровых людей [10,14].

Таким образом, цитокины при IgA-нефропатии играют ведущую роль в поддержании очага хронического воспаления. Изучение вопросов патогенеза IgA-нефропатии позволит правильно и своевременно применять патогенетическую терапию.

Ключевые слова: дети, IgA-нефропатия, клинический синдром, цитокины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалова В.М., Сапожникова Ю.А., Зафранская М.М. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии // Нефрология и диализ, 2005, т. 7, с.32-36.
2. Наушабаева А.Е., Абеуова Б.А., Чингаева Г.Н., Кабулбаев К.А. Клинические варианты IgA нефропатии у детей // Клиническая медицина Казахстана, 2014, т. 1, с.115-117.
3. Юдина Т.В., Сааркоппель Л.М., Крючкова Е.Н., Коновалов И.М., Мирзонов В.А. Способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека. Патент на изобретение № 2463609 от 10.10.2012. Москва.
4. Coppo R., D'Amico G. Factors predicting progression of IgA nephropathies. // *J Nephrol.*, 2005, v.18, p.503-512.
5. Coppo R., Troyanov S., Bellur S., Cattran D. et al., VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working Group. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments // *Kidney Int.*, 2014, v. 86, p.828-836.
6. Coppo R., Davin J.C. The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy // *Pediatr Nephrol.*, 2015, v.30, p.189-192.
7. Hama T., Nakanishi K., Shima Y., Sato M. et al. Renal biopsy criterion in idiopathic nephrotic syndrome with microscopic hematuria at onset // *Pediatr Nephrol.*, 2015, v.30, p.445-450.
8. Inaba S., Takahashi T., Ishihara S. et al. Serum tumor necrosis factor in mesangial IgA glomerulonephritis with macroscopic hematuria in children // *Nephron*, 1996, v.72, p.518-522.
9. Mizerska-Wasiak M., Turczyn A., Such A., Cichon-Kawa K. et al. IgA Nephropathy in Children: A Multicenter Study in Poland // *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, v.952, p.75-84.
10. Pesce F., Diciolla M., Binetti G., Naso D. et al. Clinical decision support system for end-stage kidney disease risk estimation in IgA nephropathy patients // *Nephrol Dial Transplant*, 2016, v.31, p.80-86.
11. Shibano T., Takagi N., Maekawa K., Mae H. et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy // *Clin Exp Nephrol*, 2015, v.20, p.111-117.
12. Shima Y., Nakanishi K., Hama T., Sato M. et al. Biopsy timing and Oxford classification variables in childhood/adolescent IgA nephropathy // *Pediatr Nephrol*, 2015, v.30, p.293-299.
13. Wang T., Ye F., Meng H., Zhang L., Jin X. Comparison of clinicopathological features between children and adults with IgA nephropathy // *Pediatr Nephrol*, 2012, v. 27, p.1293-1300.
14. Wyatt R.J., Julian B.A. IgA nephropathy // *N Engl J Med.*, 2013, 368, p.2402-2414.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ В 2016 ГОДУ

*Д.А. Алиев, Ф.А. Марданлы, Р.А. Гусейнова, Ф.А. Новрузов,
Э.Л. Мехти, Л.М. Ибишова*

Национальный центр онкологии, Баку г.

THE MORBIDITY OF MALIGNANT TUMORS IN THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN IN 2016

J. Aliyev, F. Mardanli, R. Huseynova, F. Novruzov, E. Mehti, L. Ibishova

Analysis of morbidity of population with malignant tumors in the Republic of Azerbaijan in 2016 revealed dominant localizations: in males, malignant tumors of the trachea, bronchus, lungs (21,40/0000) and stomach (16,7 0/0000) were predominant, in females - malignant tumors of breast (35,8 0/0000) and cervical cancer (8,3 0/0000). The highest prevalence rate was observed in men with malignant tumors of trachea, bronchus, lung (36,0 0/0000.), the stomach (35,8 0/0000.) and malignant skin tumors (28,60/0000.). In women, the highest prevalence was observed in malignant tumors of the breast, cervix, uterus and ovaries – 223,00/0000., 47,0 0/0000., 36,8 0/0000. and 30,00/0000. respectively.

The cause of the highest mortality and lethality in men was malignant tumors of the stomach (0.1 and 46.3 respectively) and trachea, bronchus, lungs (0.2 and 47.7 respectively), in women - malignant tumors of the breast (0.2 and 12.6, respectively). Standardization indicators by age revealed an increase in oncological morbidity which the peak falls on the age group of 60-69 years for men (32.8 0/0000) and 50-59 years for women (37.3 0/0000).

Key words: malignant tumors, mortality, lethality, standardized indicator

В странах с высоким, средним и низким уровнем доходов населения существует проблема роста заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них. При этом социально-экономические последствия проблемы возрастания заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований становятся актуальными, особенно для стран со слабой экономикой, так как они располагают ограниченными ресурсами для выполнения задач по охране здоровья населения [3].

Устойчивый рост заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них во всех возрастных группах населения становятся очевидными при ознакомлении со статистическими материалами и экспертными оценками, публикуемыми Международным агентством по изучению рака. По данным МАИР, в 2000 г. в мире количество больных, впервые заболевших раком, оценивалось более чем в 10 млн. человек, тогда как в 1990 году аналогичная оценка немногим превышала 8 млн. человек, как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах, вместе взятых [8,9].

Прослеживая динамику роста заболеваемости злокачественными новообразованиями за последние 25-30 лет, можно легко прийти к выводу о том, что темп прироста заболеваемости раком превышал годовой темп прироста мирового населения за тот же

период.

На основе экспертных оценок на протяжении последних пяти лет, на земном шаре проживало 22,4 млн. больных раком. В том же году от злокачественных новообразований в мире умерло 6,2 млн. человек [2,4].

Целью настоящего исследования явилось изучение эпидемиологической ситуации заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2016 году.

Для оценки эпидемиологической ситуации были использованы нижеследующие статистические показатели: экстенсивный, интенсивный, стандартизованный показатели, показатель пораженности на 100 тыс. населения, коэффициент смертности, летальности, агрессивности.

Данные статистические величины были рассчитаны по методике, предложенной ВОЗ, рекомендованные для количественной оценки состояния здоровья и болезни [1, 5, 6].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц мужского пола рак трахеи, бронхов и легких (С 33, С 34) занимает первое место, экстенсивный показатель которых составил 20,0 % [7]. Далее, в порядке убывания, расположились нижеследующие локализации:

Рак желудка (С 16) - 15,6 %; рак предстатель-

ной железы - 5,8 % ; рак мочевого пузыря- 4,9 %; рак прямой кишки, ректосигмоидного отдела и ануса (C19, C21) - 4,8 %; рак пищевода (C15) - 4,7 %; рак лимфоидных кроветворных органов (C 81-C 96)- 4,5% .

У лиц женского пола ведущую позицию занимает рак молочной железы, экстенсивный показатель которого составил 31,6 %. В нижеследующих позициях расположились: рак шейки матки (C 53) - 7,4 %; рак желудка (C 16)- 6,5 %; рак яичников (C 56) - 5,9 %.

В таблице 1 представлены данные заболеваемости населения злокачественными новообразованиями в 2016 году.

подвержены заболеваемости злокачественными новообразованиями несколько чаще, чем лица мужского пола (113,8 ‰ и 107,6 ‰ соответственно).

Противоположная картина отмечается у детского контингента, здесь заболеваемость злокачественными новообразованиями у мальчиков встречается чаще, чем у девочек (4,7 ‰ и 4,6 ‰ соответственно).

В таблице 2 представлены данные о заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения Азербайджана по возрасту и полу.

Как видно из таблицы 2, наиболее высокие уровни заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц мужского пола отмечены в возрастной группе 60-69 лет, у лиц женского пола наибольшие

Таблица 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2016 г.

НОЗОЛОГИИ	ЭКСТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (%)		ИНТЕНСИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ (НА 100 ТЫС.)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Всего злокачественных новообразований:	48,4	51,6	107,6	113,8
в том числе: дети до 18 лет	53,7	46,3	4,7	4,6
Из общего количества-злокачественные новообразования: губы	0,1	0,2	0,1	0,2
полости рта, глотки	2,6	1,1	2,8	1,2
пищевода	4,7	3,4	5,0	3,9
желудка	15,6	6,5	16,7	7,4
ободочной кишки	4,9	4,2	5,2	4,7
ректосигмоидного отдела, прямой кишки, ануса	4,8	4,7	5,1	5,3
гортани	3,0	0,4	3,2	0,4
трахеи, бронхов, легких	20,0	3,1	21,4	3,5
костей и суставных хрящей	2,7	1,6	2,9	1,7
меланома кожи	0,5	0,3	0,5	0,4
другие новообразования кожи	1,7	1,2	1,8	1,3
молочной железы	0,2	31,6	0,2	35,8
шейки матки	-	7,4	-	8,3
тела матки	-	4,8	-	5,5
яичников	-	5,9	-	6,7
предстательной железы	5,8	-	6,2	-
мочевого пузыря	4,9	1,1	5,2	1,2
щитовидной железы	1,0	4,0	1,0	4,5
злокачественные лимфомы	4,5	3,5	4,8	3,9
лейкемии	2,8	1,9	3,0	2,2

Как видно из таблицы 1, наиболее высокий уровень заболеваемости у лиц мужского пола отмечен при заболеваниях трахеи, бронхов, легких, интенсивный показатель которых составил 21,4 ‰ и злокачественных новообразований желудка (16,7 ‰/1000)

У лиц женского пола ведущую позицию занимают заболевания молочной железы и рак шейки матки, интенсивный показатель заболеваемости которых составил 35,8 ‰ и 8,3 ‰ соответственно.

Необходимо отметить, что лица женского пола

значения заболеваемости выявлены в возрастной группе 50-59 лет, стандартизованный показатель которых составил 32,8 ‰₀₀₀₀ - у мужчин и 37,3 ‰₀₀₀₀ - у женщин. При этом, независимо от возраста, величина стандартизованного показателя у мужчин составила 107,5 ‰₀₀₀₀, а у лиц женского пола 113,8 ‰₀₀₀₀.

Показатели пораженности, смертности, летальности и агрессивности злокачественных новообразований среди населения Азербайджана представлены в таблице 3.

Таблица 2. Стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями в Азербайджанской Республике в 2016 году

Возраст	Численность населения		Интенсивный показатель (на 100 тыс.)		Средний стандарт		Стандарт. показатель	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
0-17	1388377	1209863	4,7	4,6	28547,3	24719,4	1,3	1,1
18-29	1061113	1022681	16,7	14,7	21818,2	20895,0	3,6	3,1
30-39	779843	796363	31,5	50,1	16034,8	16270,9	5,0	8,1
40-49	610671	658022	84,5	138,6	12556,4	13444,4	10,6	18,6
50-59	595650	658156	257,0	277,3	12247,5	13447,2	31,5	37,3
60-69	274798	325502	580,8	419,0	5650,3	6650,5	32,8	27,9
70>	152974	223799	721,7	386,9	3145,5	4572,6	22,7	17,7
Σ	4863426	4894386	107,6	113,8	100000	100000	107,5	113,8

Таблица 3. Показатели общего коэффициента пораженности, смертности, летальности и агрессивности злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике в 2016 г.

НОЗОЛОГИИ	ПОРАЖЕННОСТЬ (‰/0000)		СМЕРТНОСТЬ (‰/00)		ЛЕТАЛЬНОСТЬ (%)		АГРЕССИВНОСТЬ (АБС. ЧИС.)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
в том числе: дети до 18 лет	18,9	15,7	0,02	0,009	12,3	7,1	0,4	0,2
Из общего количества злокачественных новообразований: губы	4,3	1,9	0,003	0,0004	33,3	20,0	0,1	0,03
полости рта, глотки	9,1	6,1	0,02	0,008	2,57	48,3	0,7	0,7
пищевода	10,6	8,4	0,05	0,03	53,1	39,3	1,0	0,8
желудка	35,8	16,3	0,1	0,05	46,3	43,3	0,6	0,7
ободочной кишки	19,0	16,7	0,04	0,03	38,0	33,9	0,8	0,6
ректосигмоидного отдела, прямой кишки, ануса	18,7	17,7	0,03	0,02	31,7	18,8	0,6	0,4
гортани	18,3	3,4	0,02	0,003	26,7	42,8	0,6	0,7
трахеи, бронхов, легких	36,0	9,9	0,2	0,03	47,7	58,3	0,9	0,8
костей и суставных хрящей	15,0	11,0	0,02	0,01	30,1	25,3	0,7	0,6
меланома кожи	3,1	2,6	0,003	0,003	33,3	38,9	0,6	0,7
другие новообразования кожи	28,6	20,9	0,01	0,005	12,5	15,6	0,5	0,4
молочной железы	0,7	223,0	0,004	0,2	66,7	12,6	2,0	0,5
шейки матки	-	47,0	-	0,04	-	19,1	-	0,5
тела матки	-	36,8	-	0,03	-	19,7	-	0,5
яичников	-	30,0	-	0,04	-	24,2	-	0,6
предстательной железы	14,1	-	0,04	-	28,9	-	0,6	-
мочевого пузыря	20,0	5,7	0,03	0,006	23,9	21,3	0,6	0,9
щитовидной железы	6,4	20,7	0,004	0,007	5,9	5,4	0,1	0,1
злокачественные лимфомы	27,5	22,2	0,03	0,02	28,8	23,4	0,6	0,5
лейкемии	7,8	6,3	0,01	0,01	10,8	15,2	0,3	0,4

Как видно из таблицы 3, наиболее высокие коэффициенты смертности и летальности были отмечены у лиц мужского пола среди злокачественных новообразований желудка (0,1‰/00 и 46,3% соответственно). У лиц женского пола причиной наибольшей смертности и летальности явились злокачественные новообразования молочной железы (0,2‰/00 и 12,6% соответственно). Что касается показателей пораженности и агрессивности злокачественных новообразований, выявлено, что у мужчин наиболее высокий

коэффициент пораженности злокачественными новообразованиями наблюдается в таких локализациях как злокачественные новообразования трахеи, бронхов и легких (36,0‰/0000), злокачественные новообразования желудка (35,8‰/0000), новообразования кожи (28,6‰/0000). Коэффициент агрессивности наиболее всего выражен в заболеваемости пищевода (1,0) и молочной железы (2,0).

Что касается женского контингента, то здесь ведущую позицию твердо занимают злокачествен-

ные новообразования молочной железы, шейки матки, тела матки и яичников, коэффициент пораженности которых составил соответственно $223,0^{0/0000}$, $47,0^{0/0000}$, $36,8^{0/0000}$ и $30,0^{0/0000}$. Наиболее высокий показатель агрессивности у женщин отмечен среди злокачественных новообразований мочевого пузыря (0,9), трахеи, бронхов, легких (0,8) и пищевода (0,8).

Выводы: 1. Наиболее высокий уровень заболеваемости у лиц мужского пола отмечен при заболеваниях трахеи, бронхов, легких, интенсивный показатель которых составил $21,4^{0/000}$ и злокачественных новообразований желудка ($16,7^{0/000}$). У лиц женского пола ведущую позицию занимают заболевания молочной железы и рак шейки матки, интенсивный показатель заболеваемости которых составил $35,8^{0/000}$ и $8,3^{0/000}$ соответственно; 2. Пик заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц мужского пола отмечен в возрастной группе 60-69 лет, стандартизованный показатель которого составил $32,8^{0/0000}$. Что касается лиц женского пола, то наиболее высокий уровень заболеваемости выявлен в возрастной группе 50-59 лет, величина стандартизованного показателя которого составила $37,3^{0/0000}$; 3. Наиболее высокий коэффициент пораженности наблюдается у мужчин при злокачественных новообразованиях трахеи, бронхов, легких ($36,0^{0/0000}$), желудка ($35,8^{0/0000}$) и злокачественных новообразованиях кожи ($28,6^{0/0000}$). У женщин самый высокий коэффициент пораженности отмечен при злокачественных новообразованиях молочной железы, шейки матки, тела матки и яичников – $223,0^{0/0000}$, $47,0^{0/0000}$, $36,8^{0/0000}$ и $30,0^{0/0000}$. Соответственно; 4. Коэффициент агрессивности у мужчин наиболее всего выражен в заболеваемости пищевода (1,0) и молочной железы (2,0). Что касается лиц женского пола, то наибольшие значения коэффициента агрессивности наблюдаются среди злокачественных новообразований мочевого пузыря (0,9), трахеи,

бронхов, легких (0,8) и пищевода (0,8); 5. Причиной наибольшей смертности и летальности у мужчин явились злокачественные новообразования желудка ($0,1^{0/00}$ и $46,3\%$ соответственно) и трахеи, бронхов, легких ($0,2^{0/00}$ и $47,7\%$ соответственно), у женщин – злокачественные новообразования молочной железы ($0,2^{0/00}$ и $12,6\%$ соответственно).

Ключевые слова: злокачественные новообразования, смертность, летальность, стандартизованный показатель.

Поддержка: это исследование было проведено при поддержке Фонда Развития Науки При Президенте Азербайджанской Республики. Грант № EIF-2014-9 (24) -KETPL-14/13/3

ЛИТЕРАТУРА

1. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстром Т. // Основы эпидемиологии. ВОЗ. Женева, 1994. с. 17-47.
2. Всемирный банк / Международный банк реконструкции и развития. Доклад о мировом развитии 2003 года: Устойчивое развитие в меняющемся мире. / Преобразование институтов, рост и качество жизни. / М.: Весь Мир, 2003. 280 с.;
3. Ганцев Ш.Х. - /Онкология: МИА, 2004, с. 23-24;
4. Иванилов А. К. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире, РФ и отдельных её регионах (обзор литературы) / А. К. Иванилов // Молодой ученый. 2014. №2. с. 337-339.
5. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Под ред. О.Г. Суконко. / Статистика онкологических заболеваний - Минск, РНПЦ ОМР им. Александра, 2014. 382 с.
6. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. / Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. 39 с.
7. Azərbaycanın statistik göstəriciləri / Azərbaycan Respublikasının Dövlət Statistika Komitəsi 2016. 824с.
8. WHO National Cancer Control Programmes: /Policies and Managerial Guidelines. 2 ed. - Geneva: WHO, 2002, 180 p.
9. Parkin D. //The Lancet. Oncology, 2001, v.2, p.533-543;

2013-2017-Cİ İLLƏR ƏRZİNDƏ BİRİNCİLİ QEYRİ-OPERABEL VƏ METASTATİK ŞİŞLƏRDƏ APARILAN STEREOTAKTİK ŞÜA MÜALİCƏSİ NƏTİCƏLƏRİNİN TƏHLİLİ

*A.T.Əliyev, K.İ.Kazımov, R.R.Qaziyeva, G.R.Hacı
Milli Onkologiya Mərkəzi, Bakı ş.*

THE ANALYSIS OF THE RESULTS OF STEREOTACTIC RADIATION THERAPY IN INOPERABLE PRIMARY AND OLIGOMETASTATIC TUMORS TREATED DURING 2013-2017 YEARS

A.Aliyev, K.Kazimov, R.Kaziyeva, G.Haji

Stereotactic radiotherapy is carried out in the form of stereotactic radiosurgery (SRS) and hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT), and delivers a high dose of radiation to the tumor and supply maximum protection of the around located normal tissues. Currently, researches in this area are being carried in leading centers all over the world.

Key words: stereotactic radiation therapy, stereotactic radiosurgery, hypofractionated stereotactic radiotherapy, primary-inoperable solid tumors, oligometastasis.

Stereotaktik şüa müalicəsi (SŞM) stereotaktik radiocərrahiyyə (SRC) və hipofraksiya olunmuş stereotaktik radioterapiyadan (HSRT) ibarət olmuş və son zamanlar müasir şüa terapiyasında yüksək konformal dozada şüa verilməsini təmin edən müalicə metodudur (1).

SŞM birincili qeyri-operabel şişlərdə effektiv tətbiq edilməkdədir. Bu zaman xəstələrdə cərrahi əməliyyatın hansısa səbəbdən aparıla bilinməməsi və ya xəstənin könüllü olaraq cərrahi əməliyyatdan imtina etməsi bu müalicə metodunun aparılması üçün göstəriş sayıla bilər (2,3,4).

Son zamanlar müxtəlif orqanların metastatik zədələnmələrində tətbiq edilən SŞM xəstələrin əhəmiyyətli dərəcədə həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırır və müalicədən sonrakı dövrdə simptomatik dərman müalicəsinə olan ehtiyacı azaldır (5,6,7).

ABŞ-da aparıcı mərkəzlər tərəfindən aparılan kliniki araşdırmalar və RTOG-un (Radiation Therapy Oncology Group) təqdim etdiyi müalicə protokolları və tövsiyələrində bunun əyani sübutudur. Əlavə olaraq demək lazımdır bu protokollar daimə yenidən təhlil olunur və müasirləşdirilir. Hazırda RTOG-un NRG-BR001 protokolu süd vəzi, ağ ciyər və ya prostat vəzi xərçəngləri zamanı yaranmış oligometastazlarda tətbiq edilən SŞM-nin effektivliyini öyrənməyə fokuslanmışdır. Bu tədqiqatlar hal-hazırda birinci fazadadır (8,9).

Mono və ya kompleks şəkildə müstəqil aparılan SŞM-nin tətbiqində randomizə olunmuş tədqiqatların sayının azlığı səbəbindən onkoloji xəstələrin müalicəsi ilə əlaqədar bir çox suallar hal-hazırda açıq olaraq qalır. Bundan əlavə istifadə olunan müxtəlif SŞM-nin dozaları və fraksiyalaşdırma rejimləri, müalicənin birbaşa təsiri, lokal nəzarət, ümumi və residivsiz sağqalma, şüa

müalicəsi sonrası yaranan ağırlaşmaların profilaktikası, erkən diaqnostikasına müalicəsi baxımından kifayət qədər öyrənilməmişdir (10,11,12).

Material və metodlar: Tədqiqata 2013-cü il may ayından 2017-ci ilin sentyabr ayına qədər SRC və HSRT metodları ilə stereotaktik şüa müalicəsi aparılmış 86 pasient daxil edilmişdir.

Birincili qeyri-operabel və ya hissəvi-operabel baş beyin şişi diaqnozu olan pasientlərin sayı 18 olub. Bunlardan 9-u Grade I-III meningioma, 6 eşitmə sinirinin şvannoması, 2 - hipofizin adenoması, biri isə mərkəzi neyrositoma diaqnozudur. Təhlil zamanı məlum olmuşdur ki, 2-10 fraksiya rejimində aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 3.5-12.0 Qr, cəmi mənbə doza 20-35 Qr təşkil etmişdir. Bu pasiyentlərdə terapevtik effekt müalicədən 3, 6, 12, 24, 36, 48 və 51 ay sonra aparılan kontrol kliniki müayinələr (KT, MRT, PET-KT) əsasında təyin olunmuşdur.

Tədqiqat populyasiyasına daxil olan digər 68 xəstəyə isə müxtəlif lokalizasiyalı metastazlar səbəbi ilə SŞM tətbiq edilmişdir. 1-13 fraksiyada aparılan şüa müalicəsinin birdəfəlik mənbə dozası 3.5-24.0 Qr, cəmi mənbə doza 8-45 Qr təşkil etmişdir.

Pasiyentlər yaş qruplarına görə təsnif edilmişdir: 1) a – 35 yaşa qədər – 2 xəstə, 2) b - 36-45 yaş – 12 xəstə, 3) c – 46-60 yaş - 27 xəstə, 4) d - 61-74 yaş – 26 xəstə, 5) e - 75 yaş və yuxarı – 1 xəstə.

Nəticələr: Birincili beyin şişlərinin müalicəsinin təhlili nəticəsində belə qənaətə gəlmək olar ki, meningioma və şvannoma diaqnozlu xəstələrdə prosesin stabilizasiyası qeyd edilmişdir. Hipofiz adenoması diaqnozlu xəstələrin birində hissəvi reqressiya, digərində stabilizasiya qeyd edilmişdir. Bu qrupda olan xəstələrin heç birində şüa müalicəsi sonrası qeydə alınan fəsad və

ağırlaşmalar müşahidə edilməmişdir. Ən uzun müşahidə müddəti meningioma Grade I olan iki xəstədə qeyd olunmuş və 50 ay təşkil etmişdir. Hər ikisində stabilləşmə qeyd olunmuşdur. Hazırda bütün xəstələr müşahidə altında qalmağa davam edirlər.

Metastatik zədələnmələrin müalicəsi məqsədilə aparılan SŞM-dən sonra müşahidə olunan pasiyentlərin sağqalma nəticələrinin statistik təhlili aparılmışdır. Yaş qruplarına görə Kaplan-Meyer metodu ilə aparılan statistik analiz aşağıda qeyd olunan nəticələri meydana gətirdi: 1) a qrupunda – orta və median sağqalma göstəricisi müvafiq olaraq 24 ay və 7 ay, 2) b qrupunda orta sağqalma göstəricisi 44.4 ay, median dəyər - 48 ay, 3) c qrupunda – müvafiq olaraq 28.4 və 31 ay, 4) d qrupunda – uyğun olaraq 24.8 ay, 5) e qrupunda – sadəcə bir pasiyent müşahidə olunduğu üçün hər iki göstərici 16 ay təşkil etmişdir (şək. 1).

Bütün qruplar nəzərə alındıqda orta və median sağqalma göstəricisi müvafiq olaraq 35.4 ay və 41 ay olmuşdur.

Alınan nəticələrə əsasən ən yüksək sağqalma göstəriciləri birinci və ikinci xəstə qrupunda qeyd olunsa da, aparılan Koksun reqressiya analizi fərqi statistik dürüstlüyünü təsdiq etməmişdir ($p \geq 0.2$). Daha etibarlı nəticələrin əldə olunması üçün geniş xəstə qrupunu əhatə edən tədqiqatların aparılmasına ehtiyac vardır.

Açar sözlər: stereotaktik şüa müalicəsi, stereotaktik radiocərrahiyyə, hipofraksiyalaşdırılmış stereotaktik radioterapiya, birincili qeyri-operabel solid şişlər, oligometastazlar.

ƏDƏBİYYAT:

1. Umberto R. et al., Clinical applications of stereotactic radiation therapy for oligometastatic cancer patients: a disease-oriented approach. // J. Radiat. Res., 2016, v.57, p.58–68.
2. Bui T. et al., Systematic Analysis of Clinical Outcomes Following Stereotactic Radiosurgery for Central Neurocytoma. // Brain Tumor Res.Treat., 2017, v.5, p.10-15.
3. Koskela K et al., Hypofractionated stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer - first Nordic clinical experience. // ActaOncol., 2017, v.56, p.978-983.
4. Tétreau R. et al., Evaluation of response after SBRT for liver tumors. // Rep.Pract. Oncol.Radiother., 2017, v.22, p.170-175.
5. Hahl G. et al., Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). // BMC Cancer., 2017, v.17, p.361.
6. Hellman S., Weichselbaum RR., Oligometastases. // J ClinOncol. 1995, 13, p.8-10.
7. Sita T.L. et al., Radiotherapy for cranial and brain metastases from prostate cancer: a systematic review. // J. Neurooncol., 2017, v.25, p.100-110.
8. Al-Hallaq H. et al., Rationale of technical requirements for NRG-BR001: The first NCI-sponsored trial of SBRT for the treatment of multiple metastases. // Pract. Radiat.Oncol., 2016, v.6, p.291-298.
9. Kamran A. Ahmed, Javier F. Torres-Roca, Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Oligometastatic Disease, // Cancer Control, 2016, v. 23, p. 21-29.
10. Broomfield J. et al., Utilization of stereotactic ablative radiotherapy in the management of oligometastatic disease. // Curr. Oncol., 2014, Jun, v.21, p.115-117.
11. Comito T. et al., Liver metastases and SBRT: A new paradigm? // Rep. Pract. Oncol.Radiother., 2015, v.20, p.464-471.
12. Kim M. et al., Stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic disease in liver. // Biomed. Res. Int., 2014, p.340-478.

ENƏN VƏ REKTOSİQMOİD BAĞIRSAQ XƏRÇƏNGİNİN ƏTRAF ORQANLARA İNVAZİYASI ZAMANI CƏRRAHIYYƏ MÜALİCƏSİNİN TAKTİKASININ SEÇİMİ

Ə.X.Kərimov, N.Ə.Əskərov, Y.R.Əliyarov, R.S.Zeynalov
Milli Onkologiya Mərkəzi,
Ə.Əliyev adına Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Bakı ş.

CHOICE OF TREATMENT MANAGEMENT FOR LOCAL ADVANCED CANCER OF COLON DESCENDES, SIQMOID COLON AND RECTOSUQMOID JUNCTION WITH INVASION OF SURROUNDING STRUCTURES

A.Karimov, N.Asgarov, Y.Aliyarov, R.Zeynalov

From 2005 to 2017 4836 patients with colon cancer were treated in abdominal oncology department of National Centre of Oncology. By 2986 patients (61,7%) tumor localized in colon descendens sigmoid colon and in rectosigmoid junction. Male-1398, female-1588 (age 35-76). In 187 (60,2%) patients were diagnosed invasion in surrounding structures: ureters-21, urine bladder-23, uterus-28, ovarian-33, coli uteri-17, internal and external iliac vessels-7, prostate-2. Invasion of two or more organs: urine bladder and ureters-13, urine bladder, uterus and ovarian-13, urine bladder and prostate-3, uterus and ovarian-18, ureter and ovarian-11, uterus ovarian and small intestine -21. These patients underwent extended surgical resection (abdominal, urological, gynecological): left hemicolectomy with resection of left ureter-21, resection of urine bladder-16, sigmoid resection with left salpingooforectomy-29 and uterus amputation-18. Hartman procedures with resection of left ureter and urine bladder-13, with resection of small intestine-9, hysterectomy-7, and extended operation with appendectomy by 2 patients. In conclusion we can say that all these procedures should be perform in high volume oncological clinics as in another clinics these patients would be considered inoperable.

Key words: colon cancer, invasion, extended operation.

Son illər yoğun və rektosiqmoid bağırsağ xərçənginin xəstəliyindən ölüm faizinin daimi artması müxtəlif ədəbiyyatlarda qeyd edilmişdir və bu fikir öz şəxsi müşahidəmizdə də öz təsdiqini tapmışdır. Belə ki, mədə-bağırsağ sisteminin xərçəngi arasında yoğun və rektosiqmoid xərçəngi 3-4-cü yer tutaraq bütün bədxassəli şişlərin 6-8%-i təşkil edir [1,2,3].

Çənbər və rektosiqmoid bağırsağ xərçəngi xəstəliyindən ABŞ və Qərbi Avropada ölüm göstəricisini nəzərə alaraq bilavasitə bu nahiyənin xəstəliyi başqa nahiyələrə nisbətən 2-ci yeri tutur [4,5,6].

MDB məkanında bu nahiyənin xərçəngi kişilər arasında 2,8%-3,2% və qadınlar arasında isə 3,2-3,9% təşkil edir. Statistik məlumatlara görə adətən, bu xəstəlik 40-50 yaşdan sonra adamlarda rast olunur [7,8,9]. Çənbər və rektosiqmoid bağırsağı xərçənginin böyümə inkişafının istiqamətini nəzərə alaraq həmin patologiyanın simptomatikası bilavasitə bu əlamətlərdən asılılığı yəni ekzofit formasında bir cür dəyişilməsi və endofit forması isə başqa- daha ağır dəyişilməsinə gətirib çıxarır və bu zaman adətən proses bağırsağ divarının bütün qatlarını zədələyərək yaxın qonşu orqanlara sirayət yəni invaziya olunmasına səbəb olur. Bu hallara əsasən yoğun bağırsağın sol tərəfində ələxsus enən və rektosiqmoid nahiyələrində 36-42% hallarda təsadüf edilir [3,6,10].

Ümumilikdə enən və rektosiqmoid bağırsağ şişlərinin simptomatologiyası şişin lokalizasiyasından asılı olaraq çox müxtəlif və eyni zamanda yaxın üzvlərinə invaziya olduğu zaman xəstəliyin diaqnozu və cərrahiyyə müalicəsi çətinləşir və bu xəstələr müxtəlif növ kombinə cərrahiyyə əməliyyatına düşər olurlar.

Tədqiqatın məqsədi: Enən və rektosiqmoid bağırsağ xərçənginin ətraf orqanlara invaziya zamanı bu xəstələrin müalicəsində cərrahiyyə taktikasının seçimi, onun mümkünlüyünün təhlili və əldə olunmuş nəticələrinin qiymətləndirilməsinə həsr olunmuşdur.

Material və metodlar. MOM-un abdominal şöbəsində və Ə.Əliyev adına ADHKİ-nun onkologiya kafedrasında 2007-2017-ci illərdə daxil olunmuş 4835 yoğun və rektosiqmoid bağırsağ şişi olan xəstələrdən, çənbər bağırsağın sol nahiyəsinin xərçəngi yəni enən və rektosiqmoid payında 2986 (61,7%) xəstələrdən, 187-də (60,2%) həmin nahiyələrdən olan xərçənginin başqa üzvlərə invaziya olması aşkar edilmişdir və onlardan 59 (32,1%) xəstədə cərrahiyyə əməliyyatından qabaq və 128-də (67,9%) cərrahiyyə əməliyyatı zamanı təyin edilmişdir. Onlardan 96-ı qadınlar, 91-i isə kişilərdir və yaş hədləri 45-76 arasında olmuşdur.

Bütün xəstələrə müxtəlif kliniki-laborator, qarın boşluğunun icmalı rentgenoloji müayinəsi, USM, KT,

MRT və histomorfoloji müayinələri edilmişdir.

Bu xəstələrdən 78-ə (41,1%) təcili və 109 (59,9%) xəstəyə isə planlı şəkildə cərrahiyyə əməliyyatı yerinə yetirilmişdir.

Alnan nəticələrin müzakirəsi. Operativ müdaxilə olunan 187 xəstədə ənən çənbər və rektosiqmoid xərçənginin tək üzvə invaziyası 109 xəstədə yəni sol sidik axarına-21, sidik kisəsinə-16, uşaqlığa-18, sol yumurtalığa-29, uşaqlıq boynu-11, sol xarici və daxili qalça vena və arteriyasına -2, prostata-1. İki, üç və daha çox üzvlərə həmin nahiyənin xərçənginin invaziyası 88 xəstədə təyin edilmiş, belə ki, sidik kisəsinə və axarına-21, uşaqlıq, yumurtalıq və sidik kisəsinə-23, sidik kisəsi və nazik bağırsağ-13, uşaqlıq, yumurtalıq və nazik bağırsağ-9, uşaqlıq və yumurtalıq-12, uşaqlıq boynu və sol sidik axarı-5, sidik kisəsi, sidik axarı və sol yumurtalıq-3 xəstədə təyin edilmiş və bunlara müvafiq olaraq hər xəstəyə (qeyri-operabel hesab etmədən) müxtəlif növ kombinə edilmiş cərrahiyyə əməliyyatları yerinə yetirilmişdir.

Müşahidəməzdə olan 187 xəstədən 38-ə soltərəfli hemikolektomiya ilə bərabər tubovarietomiya, uşaqlığın yumurtalıqlarla birgə amputasiyası-19, sidik axarının rezeksiyası stentləşməsi və bərpası-11, sidik kisəsinin rezeksiyası və onun bərpası-9, rektosiqmoid bağırsağın rezeksiyası ilə bərabər-nazik bağırsağın rezeksiyası və bərpası-7, uşaqlığın yumurtalıqlarla birgə amputasiyası və nazik bağırsağın rezeksiyası-9 xəstədə, bunlarla yanaşı 32 xəstəyə isə Hartman tipli bağırsağ rezeksiyası ilə birgə uşaqlığın və yumurtalığın amputasiyası-17, sidik kisəsinin rezeksiyası-8, sidik axarının rezeksiyası-5, nazik bağırsağın rezeksiyası-2, qalça arteriyasının və venasının damar protezləri və ya uc-uca bərpası-3, hətta kombinə olunmuş əməliyyatlar arasında bir xəstəyə başqa əməliyyatlarla yanaşı həmin nahiyənin ətraf üzvlərə, sidik kisəsinə o cümlədən soxulcanabənzər çıxıntıya invaziya edilməsini nəzərə alaraq xəstəyə appendektomiya edilmişdir.

Xəstə K.J-ov 45 yaşında, x/t p-3185/16, Milli Onkologiya Mərkəzinin onko-abdominal şöbəsinə siqmoid bağırsağın xərçəngi diaqnozu ilə 19.04.2016 il tarixdə qəbul olunmuşdur. Qəbul olarkən əsas şikayətləri qəbzlikdən, sidik ifrazının pozulmasındandır və özünü 1-2 ay xəstə hesab edir.

Obyektiv olaraq: dəri və selikli qişası bir qədər avazmış, qarını əllədikdə, sol qalça çuxurunda küt ağrıları olması qeyd edilir.

Qanın ümumi və biokimyəvi analizi: Hb-92,0, ley.-7,19x10, EÇS-40mm/s, trombositlər-278%, protrombin-86%, ümumi zülal-45,2 q/l, qlükoza-9,3 mmol/l, üm.bilirubin-5,1mkmol/l, kreatinin-70 mkmol/l.

Sidiyin analizi: bulanıq, sarı samanı, eritrosit-28-46, leykosit-60-78.

USM: S-varı bağırsağ nahiyəsində "kokarda" simptomu, sidik kisəsinə invaziya, perilezyonik limfadenopatiya, sidik kisəsində çöküntülər, sidik kisəsinin tamlığı-

nın pozulması.

Endoskopiya: Kolonoskopiya anal kanaldan 30-35-ci nahiyəsində törəmə təyin edildi.

KT: öd daş xəstəliyi (3x2sm) siqmoid kolondan inkişaf edən ekzofit törəmə, sidik kisəsinə invaziya, siqmoid-vezikal fistula.

EKQ: Sol mədəciyin hipertrufiyası, miokardın zəif diffuz dəyişikliyi.

Xəstəyə cərrahi önü qan əvəz edici və dezintoksion məhlulların və antibiotik terapiya ediləndən sonra 31.03.2016 il tarixdə cərrahiyyə əməliyyatı edilmiş: intubasion endotraxeal narkoz altında qarının ön divarında, orta-aşağı dəri kəsiyilə başlayaraq, laparotomiya edilmişdir.

Qarın boşluğunun təftişi zamanı siqmoid bağırsağında irihəcmli kələ-kötür endofit törəmə bu törəmənin sidik kisəsinə invaziya edərək fistula və şiş prosesinin soxulcanabənzər çıxıntının ucuna sirayət edilməsi müşahidə edilmişdir. Bunları nəzərə alaraq, xəstədə geniş kombinə əməliyyat yoğun bağırsağın sol payının, sidik kisəsinin rezeksiyası və appendektomiya yerinə yetirilmişdir. Patohistoloji müayinə: № 6207/16 orta differensiasiyalı kolloid adenokarsinoma, seroz qata və sidik kisəsinin bütün qatlarına sirayət, cərrahi əməliyyatdan sonra xəstənin yarası sağalmış və xəstə 18 gündən sonra kafi vəziyyətdə evə yazılmışdır.

Beləliklə, əgər 20-30 il əvvəl bağırsağ xərçəngi xəstəliyinin başqa orqanlara invaziyası baş verən zaman onları 4-cü mərhələyə aid edib, inoperabel hesab olunmuşdursa, hal-hazırda bu xəstələrə mütləq cərrahiyyə (cərrah+uroloq+ginekoloq) əməliyyatı edilməlidir və bu xəstələr yalnız yüksək kvalifikasiyalı xəstəxanalara müraciət etməli, başqa hallarda bu xəstələr inoperabel kateqoriyalar sırasına aid edilə bilər. Çünki başqa orqanlara invaziya metastaz hesab olunmamalıdır və bu xəstələrə mütləq cərrahiyyə əməliyyatları yerinə yetirilməsi zəruri hesab edilməlidir.

Nəticə: 1. Yoğun bağırsağ xərçəngi bir qayda olaraq, ən çox sol payında rast olunaraq 60-65% və ətraf üzvlərə invaziya 60,2% təşkil edərək xəstəliyin kliniki simptomatikasını tam dəyişdirir.

2. Enən və rektosiqmoid nahiyənin xərçənginin ətraf orqanlara invaziyası zamanı bu xəstələrə kombinə cərrahi əməliyyat - cərrah+uroloq+ginekoloq və ya yalnız yüksək kvalifikasiyası olan cərrah tərəfindən yerinə yetirilməlidir.

3. Çənbər və rektosiqmoid bağırsağ xərçənginin ətraf üzvlərə invaziyaya uğramasına əsas səbəb həkimlər tərəfindən vaxtında xəstəni düzgün kliniki müayinələrə göndərilməməsi və xəstələr tərəfindən həkimə müraciət «sabah-sabah» mülahizəsi ucbatından və bu xəstələrin əksəriyyəti (59,9%) kəskin bağırsağ keçməməzliyi diaqnozu ilə stasionara qəbul olunurlar.

Açar sözlər: xərçəng, invaziya, enən, siqmoid və nazik bağırsağ, kombinə, cərrahi.

ƏDƏBİYYAT

1. Əliyev C.Ə., Kərimov Ə.X., Abdullayev Ə.Ə. və b./ Kolorektal xərçənginin fəsadlarının kliniki xüsusiyyətləri (metodik tövsiyələr) Bakı, 2010 il, 16 s.
2. Буянов В.М., Маскин С.С. Современное состояние вопросов диагностики, тактики и методов хирургического лечения толстокишечной непроходимости // Анналы хирургии – 1999, № 2, с. 23–31.
3. Khan S., Pawlak S., Eggenberger J.C et al. Acute colonic perforation associated with colorectal cancer // Amer.Surg., 2001, v.67,p.261-264
4. Əliyev C.Ə., Kərimov Ə.X., Abdullayev Ə.Ə. və b. /Kolorektal xərçənginin uzaq və yaxın nəticələri (metodik tövsiyələr) Bakı, 2006 il, 23 s.
5. Блохин Н.Н., Петерсон Б. Е. /Клиническая онкология М.1999, Том II, с. 294-317
6. Anselmeth G. La chirurgia d'urgenza. nelli neoplastic del colon // Chir. Gastroenterol-1992, v.26,p.409-418
7. Давыдов М. И. /Энциклопедия клинической онкологии, М.2004, с. 305-318
8. Əliyev S.A. Kolorektal xərçəng və bağırsağ keçməməzliyi (diagnostika, əməliyyat önü hazırlıq, cərrahi taktika, reabilitasiya), Bakı, 2012, 195 s.
9. Noce R., Galuppi G., Steinweg M. et al. Our experience of primary colonic resection for cancer in emergency surgery // Minerva Chir- 1992, v. 47, p.1585-1587.
10. Obed Zmora, Alon J.Pikarsky, Steven D. Bowel preparation for colorectal surgery // Dis. Colon Rectum, 2001, v.44, p.1537-1549
11. Sjodahe R., Franzen T.E., Nystrom P.O. Management of completely obstructing colorectal carcinoma // Scabd J. Gastroenterol. Suppl. 1990, v25, p 65-73.

ЗАВИСИМОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ОТ ВОЗРАСТА

И.А.Багиров

Азербайджанский НИИ гематологии и трансфузиологии имени Б.А.Эйвазова, г.Баку

DEPENDENCE OF SURVIVAL RATE AMONG PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ON AGE

I. Bagirov

To determine the dependence of survival rate among patients with ALL on age in local conditions of Azerbaijan. Information about lethality cases among patients of ages 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 years since 1998 to 2014 year. Death cases have been taken into account with 6 month interval. Survival rate have been determined due to Kaplan-Meier formula.

Share of patients with ALL in ages 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 years correspondingly are: 43,8; 22,2; 9,2 and 33; 24,7%. After diagnostics during the first 6 months death cases consisted 2,8; 3,6; 5,4 and 5,7% in 0-4, 5-9, 10-14 and 15-29 age groups ($\chi=4,2$; $v=3$; $p>0,05$). During first year (12 months after diagnosis of ALL) lethality rate changed depending on age of patients and difference among age groups was statistically significant (5,5% on age 0-4 years, 7,3% on age 5-9 years, 9,8% on age 10-14 years, 10,6% on age 15-29 years; ($\chi=6,5$; $v=3$; $p<0,05$).

Lethality among patients with ALL depends on age at the moment of appearance of disease and its duration. In comparison with 0-4 years age group in 5-9; 10-14 and 15-29 years the relative lethality risk for patients with ALL consists: 0,86-1,47; 1,69-1,98 and 1,81-2,16. At ages 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 years the significant difference among patients is observed on surviving rate in early periods (one year surviving) and depending on duration of pathology it gets deeper.

Key words: acute lymphocytic leukemia, mortality, lethality, survival

Современные достижения в области лечения больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) позволяет существенно снизить риск летальности и увеличить выживаемость больных [1-5]. Еще в 2009 году Rent и соавторы [1] показали роль социально-экономических факторов в успешной организации лечения больных с ОЛЛ, что позволило достижения пятилетней выживаемости до уровня 80% в возрасте 0-14 лет и до 50% в возрасте 15-29 лет. В США установлено, что выживаемость больных ОЛЛ существенно зависит от этнической принадлежности пациента (пятилетняя выживаемость для филиппинцев – 53,3%, американцев азиатского и кавказского происхождения соответственно 87,8 и 86,1%). Показано, четкое изменение пятилетней выживаемости хронологически (60,7% в 1976-1980, 67,4% в 1981-1985, 74,2% в 1986-1990, 79,1% в 1991-1995, 85,6% в 1996-2000, 88,1% в 2001-2005 годах) [2]. Совместные наблюдения американских и германских ученых показывают, что пятилетняя выживаемость больных ОЛЛ в возрасте 15-24 (соответственно 54,9 и 59,2%) лет сходная ($p>0,05$), но в возрасте 40-59 лет выше в Германии (соответственно 40 и 24,1%). В целом лечение ОЛЛ в Германии более успешное, пятилетняя выживаемость для взрослых составляет соответственно 43,4 и 35,5% [3]. В США пятилетняя выживаемость в 1997-2002 и 2003-2008 годах у

больных с ОЛЛ была выше в зависимости от расовой принадлежности [4]. Очевидно, что успех в лечение больных с ОЛЛ зависит от многих факторов. В Азербайджане сведения о выживаемости больных с ОЛЛ ограничено, что побудило нас проводить данное исследование.

Цель. Установить зависимость выживаемости больных с ОЛЛ от возраста в условиях Азербайджана.

Материалы и методы исследования. В работе использованы сведения о летальности впервые выявленных больных в возрастах 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 лет начиная с 1998 года до 2014 года. Летальный исход учитывался с 6 месячным интервалом наблюдения (6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78, 84 месяцев). По этим периодам определялся количество наблюдаемых больных и умерших среди них. Проводились расчеты вероятности летального исхода (делением количество умерших на наблюдаемых больных) на каждом моменте наблюдения (t) и выживаемости на данный момент (l – вероятность летальности). Показатель выживаемости для t момента определялся по формуле Каплана – Майера:

$\hat{S}_t = \prod (l-d/n_t)$, \hat{S}_t – выживаемость на t момент; d_t – количество умерших на t моменте наблюдения; n_t – количество наблюдаемых на t моменте, \prod – символ произведения ($l-d/n_t$) всех моментов.

Стандартная ошибка выживаемости определяется по формуле Гринвуда:

$$m_s = \hat{S}_t \sqrt{\sum \frac{d_{ti}}{n_{ti}(n_{ti} - d_{ti})}} \quad [5].$$

Расчеты проводились с помощью пакета «Анализ данных» программы Excel.

Полученные результаты. Доля больных с ОЛЛ в возрастах 0-4, 5-9, 10-14, 25-29 лет соответственно составляла: 43,8; 22,2; 9,2 и 33; 24,7%. После диагностики в течение первого 6 месяцев летальность составляло соответственно 2,8; 3,6; 5,4 и 5,7% в возрастных группах 0-4, 5-9, 10-14 и 15-29 лет ($\chi=4,2$; $\nu=3$; $p>0,05$). В течение первого года (12 месяцев после диагностики) уровень летальности в зависимости от возраста пациентов был разным и различие между возрастными группами было статистически значимо (5,5% в возрасте 0-4, 7,3% в возрасте 5-9, 9,8% в возрасте 10-14, 10,6% в возрасте 15-29 лет; ($\chi=6,5$; $\nu=3$; $p<0,05$). Очевидно, что после диагностики ОЛЛ в течение первого 12 месяцев летальность зависит от возраста, с ростом возраста увеличивается вероятность летального исхода. Данные летального исхода в течение 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, 78 и 84 месяцев после диагностики ОЛЛ в зависимости от возраста приведены в таблице 1, которые с высокой точностью демонстрируют существенность различия между возрастными группами. Во всех периодах наблюдения наименьшая вероятность летальности была в возрастной группе 0-4 лет.

По сравнению с этой группой размеры относи-

тельного риска летального исхода в возрастах 5-9, 10-14, 15-29 лет представлены в таблице 2. Из этих данных, очевидно, что относительный риск (соотношение уровней летальности в возрастах 5-9, 10-14, 15-29 лет соответствующих периодах наблюдения к таковому в контрольной – референтной группе) летального исхода колеблется в интервале 0,86 – 1,47 в возрасте 5-9 лет, 1,75 – 1,98 в возрасте 10-14 лет, 1,81 – 2,16 в возрасте 15-29. Таким образом, ОЛЛ у лиц старших возрастов существенно часто заканчивается летальным исходом.

Показатели выживаемости у пациентов в возрастных группах 0-4, 5-9, 10-14, 15-25 лет приведены в таблице 3. Уровень 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7 летней выживаемости составляла 94,5±1,1; 86,7±1,7; 81,0±2,1; 77,7±2,3; 76,5±2,4; 75,4±2,4 и 73,4±2,5% в возрастной группе 0-4 лет. Уровень выживаемости больных в возрасте 5-9 лет меньше чем в группе в возрасте 0-4 лет (соответственно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 летняя выживаемость: 92,6±1,8; 79,1±2,3; 75,0±3,2; 72,7±3,5; 71,8±3,7; 70,8±3,8 и 69,5±3,9%).

Выживаемость больных в возрасте 10-14 лет заметно меньше, чем в возрастных группах 0-4 и 5-9 лет и составляла 90,2±3,2% (годовая), 79,0±4,6% (2-х летняя), 70,6±5,6% (3-х летняя), 67,4±6,2% (4-х летняя), 65,2±6,5% (5 летняя).

Сравнительно меньше уровни выживаемости отмечены в возрастной группе 15-29 лет. Статистическое значимое различие между возрастными группами 0-4 и 15-29 лет отмечается при сравнение 6-и месячной (97,2±0,8 и 94,5±1,3%), 12 месячной (94,5±1,1 и 89,8±1,9%), 18 месячной (91,2±1,4

Таблица 1. Летальность среди больных ОЛЛ в динамике в зависимости от продолжительности заболевания

Возраст, годы Время после диагностики, месяцы	0-4	5-9	10-14	15-29	χ^2	p
6	2,8	3,6	5,4	5,7	4,2	>0,05
12	5,5	7,3	9,8	10,6	6,5	<0,05
18	9,0	7,7	15,2	16,3	12,8	<0,002
24	11,5	13,2	22,8	24,9	25,0	<0,001
30	15,4	22,7	29,3	32,6	29,2	<0,001
36	18,2	25,0	33,7	37,5	33,7	<0,001
42	21,0	28,2	37,0	40,8	34,2	<0,001
48	22,4	30,0	39,1	42,0	33,3	<0,001
54	23,0	31,4	41,3	43,3	36,2	<0,001
60	24,0	32,7	43,5	45,7	38,4	<0,001
66	24,9	33,6	45,6	47,4	40,8	<0,001
72	25,3	34,5	48,9	50,2	49,8	<0,001
78	26,5	35,0	51,1	51,8	51,9	<0,001
84	27,9	36,4	53,3	54,7	56,5	<0,001

Таблица 2. Относительный риск летального исхода в зависимости от возраста больных с ОЛЛ и продолжительности заболевания

Возраст, годы Время после диагностики, месяцы	0-4 (контроль-референтная группа)	5-9	10-14	15-29
6	1,0	1,28	1,93	2,04
12	1,0	1,33	1,78	1,93
18	1,0	0,86	1,69	1,81
24	1,0	1,15	1,98	2,16
30	1,0	1,47	1,90	2,12
36	1,0	1,37	1,85	2,06
42	1,0	1,34	1,76	1,94
48	1,0	1,33	1,75	1,88
54	1,0	1,36	1,80	1,88
60	1,0	1,37	1,81	1,90
66	1,0	1,35	1,83	1,90
72	1,0	1,36	1,93	1,98
78	1,0	1,32	1,93	1,96
84	1,0	1,30	1,91	1,96

Таблица 3. Летальность среди больных ОЛЛ в динамике в зависимости от продолжительности заболевания

Возраст, годы Время после диагностики, месяцы	0-4 n=434	5-9 n=220	10-14 n=92	15-29 n=245
6	97,2±0,8	96,2±1,3	94,5±2,4	94,5±1,3
12	94,5±1,1	92,6±1,8	90,2±3,2	89,8±1,9
18	91,2±1,4	87,5±1,8	85,8±3,8	84,8±2,4
24	86,7±1,7	79,1±2,3	79,0±4,6	77,5±2,9
30	83,3±1,9	77,3±2,9	73,9±5,2	71,4±3,3
36	81,0±2,1	75,0±3,2	70,6±5,6	67,8±3,6
42	78,8±2,2	73,6±3,4	68,5±5,9	65,7±3,8
48	77,7±2,3	72,7±3,5	67,4±6,2	64,8±3,9
54	77,2±2,3	72,2±3,6	66,3±6,3	64,1±4,0
60	76,5±2,4	71,8±3,7	65,2±6,5	63,2±4,1
66	75,8±2,4	71,8±3,7	64,1±6,6	62,4±4,2
72	75,4±2,4	70,8±3,8	61,9±6,9	61,6±4,2
78	74,5±2,5	70,4±3,8	60,9±7,1	60,8±4,3
84	73,4±2,5	69,5±3,9	59,8±7,3	60,0±4,3

и 84,8±2,4%), 24 месячной (86,7±1,7 и 77,5±2,9%), 30 месячной (83,3±1,9 и 71,4±3,3%), 36 месячной (81,0±2,1 и 67,8±3,6%), 42 месячной (78,8±2,2 и 65,7±3,8%), 48 месячной (77,7±2,3 и 64,8±3,9%), 54 месячной (77,2±2,3 и 64,1±4,0%), 60 месячной (76,5±2,4 и 63,2±4,1%) выживаемости.

Обсуждение полученных результатов. Пятилетняя выживаемость больных с ОЛЛ в возрасте 0-4 лет по нашим данным (76,5±2,4%; 95% доверительный интервал – 71,7-81,3% близка к таковой в США [2], достигшей в 2001-2005 годах 188,1%). Пятилетняя выживаемость больных с ОЛЛ в возрасте 15-29 (по нашим данным 63,2±4,1%; 95% довери-

тельный интервал 55,0-71,4%) по материалам нашего наблюдения близка к данным [3] американских и германских ученых (59,2%). В целом выживаемость больных с ОЛЛ в Азербайджане имеет позитивную характеристику. Обращает на себе внимание изменчивость выживаемости больных в зависимости от их возраста. Пятилетняя выживаемость больных с ОЛЛ в возрасте 0-4 лет (76,5±2,4%) на 4,7% больше, чем в возрасте 5-9 лет, на 11,7% больше, чем в возрасте 10-14 лет и на 13,4% больше, чем в возрасте 15-29 лет. По данным Hunger и соавторов [6] пятилетней выживаемости больных с ОЛЛ в возрасте до 10, 10-15 и, >15 лет составляла 88,2; 70,8 и 66,1%

в 1990-1999, 91,1; 81,6 и 75,9% в 2000-2005 годах. Различие между возрастными группами 10-15 и >15 лет составляет соответственно 4,7 и 5,7%. По нашим данным возрастные группы 10-14 и 15-29 лет друг от друга отличались на 2,0% по уровню пятилетней выживаемости (соответственно 65,2 и 63,2%). Из этих данных обращает на себя внимание относительно низкий уровень пятилетней выживаемости больных с ОЛЛ как в возрасте 10-14 лет, так и в возрасте 15-29 лет в Азербайджане. При этом сравнительно меньше выражено различие по уровню выживаемости возрастных групп 10-14 и 15-29 лет.

Выводы : 1) Летальность среди больных с острым лимфобластным лейкозом зависит от возраста на момент возникновения болезни и от её продолжительности. 2) По сравнению с возрастом 0-4 лет в возрастах 5-9; 10-14 и 15-29 лет относительный риск летального исхода у больных с острым лимфобластным лейкозом составляет соответственно: 0,86-1,47; 1,69-1,98 и 1,81-2,16. 3) В возрастах 0-4, 5-9, 10-14, 15-29 лет у больных с острым лимфобластным лейкозом выраженное различие наблюдается по величине выживаемости в ранних сроках (однолетняя выживаемость) и углубляется с увеличением про-

должительности патологии.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, возраст, зависимость выживаемость

ЛИТЕРАТУРА

1. Kent E., Sender L., Largent J., Culver H. Leukemia survival in children, adolescents, and young adults; influence of socioeconomic status and other demographic factors // *Cancer Causes Control*, 2009, v.20, p.1409-1420
2. Redaniel M., Laudico A., Lumague M. et al. Geographic and ethnic differences in childhood leukemia and lymphoma survival comparisons of Philippine residents, Asian Americans and Caucasians in the United States // *British journal of Cancer Causes Control*, 2009, v.20, p.1409-1420
3. Pulte D., Jansen L., Gondos A. et al. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States // *PLoS ONE*, 2014, v. 9, e 85554
4. Pulte D., Redaniel M.T., Sansen L. et al. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups // *Haematol.*, 2012, 063662. Doi:10.3324
5. Стентон Г. /Медико-биологическая статистика. Практика Москва. 1999. 459 с.
6. Hunger S.P., Lu X., Devidas M. et al. improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the childrens oncology group // *Journal of clinical oncology*, 2012, v.30, p.1663-1669.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Ф.Р. Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку

THE RESULTS OF NEUROIMAGING PATHOLOGY OF CAROTID ARTERIES

F. Mammedov

Arsenal of methods for diagnosis of extracranial stenosis includes both ultrasonic methods - transcranial Doppler, duplex sonography, which are not only screening method, but also used in surgery and high-tech methods of imaging - spiral CT and MR angiography with visualization of structural changes in the walls vessels, quantitative and functional assessment of blood flow in the bloodstream.

The purpose of this study was to determine the effectiveness of noninvasive diagnostic techniques - magnetic resonance angiography (MRA), including phase-contrast magnetic resonance angiography (FCMRA) and spiral CT angiography (SCTA) in the identification and comprehensive assessment of ICA stenosis and comparison capabilities of non-invasive techniques with the gold standard - direct angiography.

Key words: atherosclerotic plaque, stenosis, magnetic resonance angiography (MRA), spiral CT angiography (SCTA), internal carotid artery

Цереброваскулярная патология занимает второе место в ряду наиболее частых причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах, что определяет её как одну из важнейших медицинских проблем современности. Смертность среди пациентов с нарушением мозгового кровообращения достигает 30%, а инвалидизация после перенесенного инсульта составляет 3,2 на 10000 населения, занимая первое место среди всех причин инвалидности [1,2,3]. Среди основных этиологических факторов, приводящих к развитию ишемического инсульта, следует отметить атеросклеротические изменения сосудов, которые приводят к формированию стеноза и облитерации просвета магистральных артерий головного мозга и шеи [4].

В диагностике атеросклеротических поражений сосудов шеи и головного мозга используются различные диагностические методы. До последнего времени ведущим методом являлась прямая ангиография (ПА). Однако, в последнее десятилетие все больше стали применяться неинвазивные методики - ультразвуковая доплерография, дуплексная соннография (ДУС), а также высокотехнологичные - (мульти) спиральная КТ- ангиография (СКТА), магнитно-резонансная ангиография (МРА).

Тенденция перехода к неинвазивным методам определила быстрое развитие высокотехнологичных методик МРА и СКТА в диагностике стенозирующих и окклюзирующих поражений сонных артерий.

Обзор литературы показал, что на текущем этапе несмотря на то, что неинвазивные методы диагностики применяются все шире, не существует единых стандартов их применения, особенно, у пациентов с

выраженным и критическим стенозом. Представляются противоречивыми данные различных авторов, сопоставляющих диагностические возможности неинвазивных методов и ПА при различных степенях стеноза. Остается дискуссионным вопрос о количественной оценке кровотока при различных степенях стеноза на основе метода фазо-контрастной магнитно-резонансной ангиографии (ФКМРА).

Материал и методы. В исследование было включено 88 пациентов за период с 2009 по 2011г.г. со стенозирующими и окклюзирующими поражениями сонных артерий. Группа со стенозами составила 64 и с окклюзией – 24 пациента. Возраст пациентов варьировал от 48 до 85 лет (медиана – 60 лет). Среди больных преобладали мужчины - 61, женщины - 27.

В анамнезе основными факторами риска являлись: гипертоническая болезнь (76%), ишемическая болезнь сердца (60%), курение и алкоголь (53%) и гиперхолестеринемия (45%), в меньшей степени сахарный диабет – 12% и ожирение – 10%.

Пациенты с симптоматическим выраженным (50-69%), субкритическим и критическим стенозами (>70%), которые являлись потенциальными кандидатами для хирургического лечения, были отобраны для проведения всего комплекса нейрорадиологической .

КТ ангиография была проведена 63, МР ангиография - 54 пациентам с временным промежутком не более 2-х дней и 10-ти условно здоровым добровольцам. Прямая ангиография выполнена в 23 наблюдениях.

У 67 пациентов атеросклеротическое поражение экстракраниального отдела сонных артерий носило

Таблица 1. Распределение АСБ по плотностным характеристикам в группе выраженных (<70%) и критических (>70%) стенозов.

	Мягкая	Фиброзная	Кальцинированная
<70%	4	6	5
>70%	3	5	60

двусторонний характер, у 21 - односторонний.

Наиболее часто поражения локализовались в устье ОСА – 59 пациентов (67 %) и в зоне бифуркации ВСА – 29 пациентов (33%).

Прямая ангиография (ПА) проведена 23 пациентам с симптоматическим стенозом более 70%. Наряду с контрастированием ветвей дуги аорты и выявлением их поражений (подключичные артерии, брахиоцефальный ствол, ОСА, экстракраниальные отделы ВСА с обеих сторон) обязательно оценивалось состояние интракраниальных артерий головного мозга, состояние артериального круга большого мозга и имеющих экстра-интракраниальных анастомозов. Выявлялись локализация, распространенность поражения, оценивалась степень стеноза.

Объем зоны сканирования определялся по латеральной сканограмме с покрытием анатомической зоны приблизительно 10 см от тела С6 позвонка до С2. Начало сбора данных совпадало с достижением максимального контрастирования в артерии, получаемого с помощью предварительного теста. Задержка на введение составляла 10 -15 с.

При проведении фазо-контрастной магнитно-резонансная ангиография использовалась T2-взвешенная последовательность 2DPC “cine” с кодированием по скорости $V_{enc} = 80\text{см/с}$. Также использовалась кардиосинхронизация с помощью опции “GATING”, осуществляющая связь фазовых линий К-пространства с фазой сердечного цикла. За кардиоцикл регистрировалось 16 изображений. Количественный анализ показателей кровотока методом фазо-контрастная магнитно резонансная ангиография проводился на основе данных, полученных в результате сканирования в режиме off-line. Зона интереса обводилась вручную на фазовом или амплитудном аксиальном срезе так, чтобы она была вписана в просвет сосуда: чем точнее был выделен контур просвета сосуда, тем более достоверные значения скоростей кровотока были получены.

Метод “Black Blood” магнитно резонансной томографии (ВВМРТ) реализован на основе ИП быстрого спинного эха (2DFSE) по T1 с введением квадратичных градиентных импульсов “инверсия-восстановление” и использованием кардиосинхронизации.

Результаты и их обсуждение. Методом спиральной компьютерной томографии во всех наблюдениях была определена локализация, степень сте-

ноза, визуализирована атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет артерии, определены ее плотностные характеристики.

Основываясь на плотностной классификации, бляшки с плотностью < 50Н были расценены как мягкие, с плотностью 50-130е – фиброзные, свыше >130Н – кальцинированные. В нашем материале мягкие и фиброзные бляшки составили около 22% (табл.1).

Важной особенностью спиральная компьютерная ангиография явилась возможность выявления кальцинированных участков атеросклеротической бляшки. Практически большинство пациентов в группе гемодинамически значимых стенозов имели кальцинированные включения, что было в дальнейшем верифицировано при КЭЭ (рис. 1).

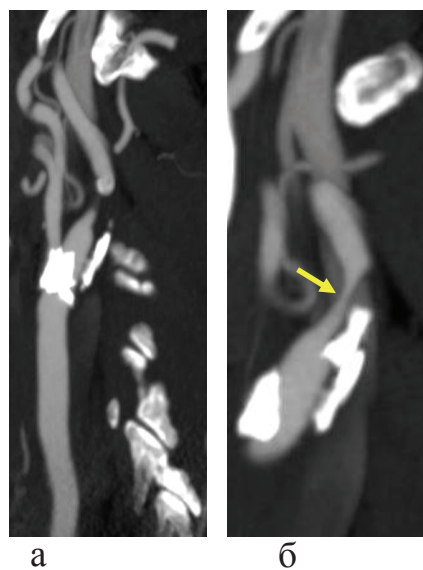


Рис.1. Спиральная компьютерная ангиография больного с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) а), б) Сагиттальные проекции. Критический стеноз ВСА слева

СКТ-ангиограммы, обработанные в MPR с получением сагиттальных срезов позволили проанализировать состояние поверхности ате с точки зрения ее нестабильности. Атеросклеротическая бляшка распределились следующим образом: с ровной, неровной и с изъязвленной поверхностью.

Бляшка была классифицирована как “атеросклеротическая бляшка с изъязвленной поверхностью”, если на реформате отмечалось накопление контрастного вещества вне зоны просвета сосуда, часто с “изрезанным” профилем и атероматозной язвой вслед-

ствие разрыва (рис.2а).

Бляшка расценивалась как “атеросклеротическая бляшка с неровной поверхностью”, если ее поверхность имела неровный, “изрезанный” профиль, без каких-либо признаков изъязвления (рис.2б). При гладкой без изъязнов поверхности, бляшка расценивалась как “атеросклеротическая бляшка с ровной поверхностью” (рис.2в)

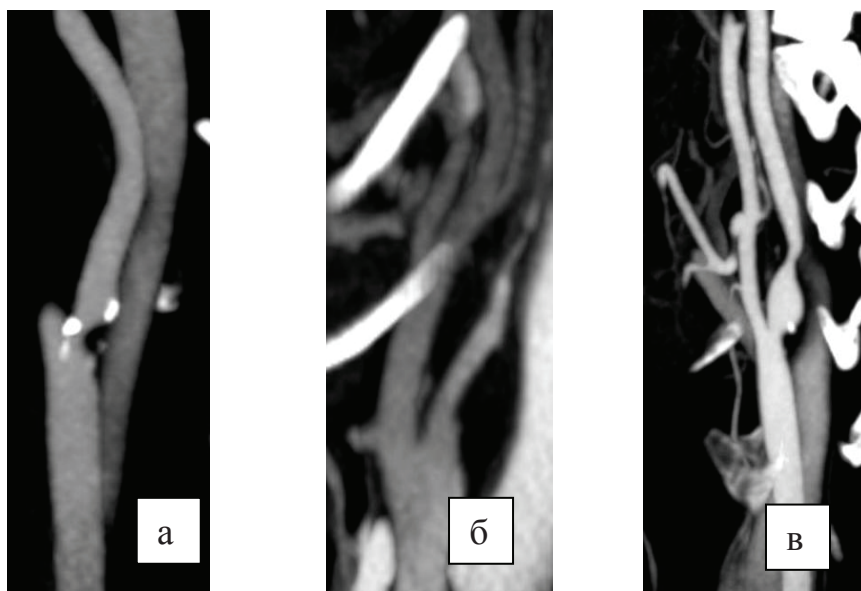


Рис.2 (а-в). Спиральная компьютерная ангиография с гистологическим подтверждением. Атеросклеротические бляшки с различным типом поверхности: а–с изъязвленной поверхностью эмбологенная бляшка с атероматозом и кальцинозом; б – с неровной поверхностью; в– с ровной поверхностью гетерогенная плотная стенозирующая АСБ с фиброзом и кальцинозом.



Рис. 3. Фазово-контрастная магнитно резонансная ангиография, Задание плоскости среза; а) на 2D TOF магнитно-резонансная ангиография выбираем аксиальный срез на уровне стеноза (желтая линия), б) аксиальный срез 2 D TOF магнитно-резонансная ангиография в) аксиальная фазово-контрастная магнитно резонансная ангиография с наружными и внутренними сонными и позвоночными артериями. На срезе показан выбор внутренней сонной артерии (окружность красного цвета) для подсчета скорости кровотока.

Двухмерная фазо-контрастная магнитно резонансная ангиография с кардиосинхронизацией (2DPC”cine”) проводилась с целью визуализации и количественной оценки средней и максимальной линейных скоростей кровотока в каждую фазу кардиоцикла, объемной скорости и ударного объема

(рис.3 и 4). Исследования проведены 45 пациентам со стенозирующими поражениями сонных артерий, первично диагностированных с помощью дуплексного ультразвукового исследования и 10 условно здоровым добровольцам.

В таблице 10 приведены значения количественных характеристик кровотока, полученные для здоровых добровольцев и пациентов с критическим

стенозом внутренней сонной артерии.

Необходимо отметить, что очень важной составляющей данного метода является высокая точность измерения диаметра пораженного сосуда, на основании которого вычисляются количественные характеристики кровотока. Некорректное измерение площа-

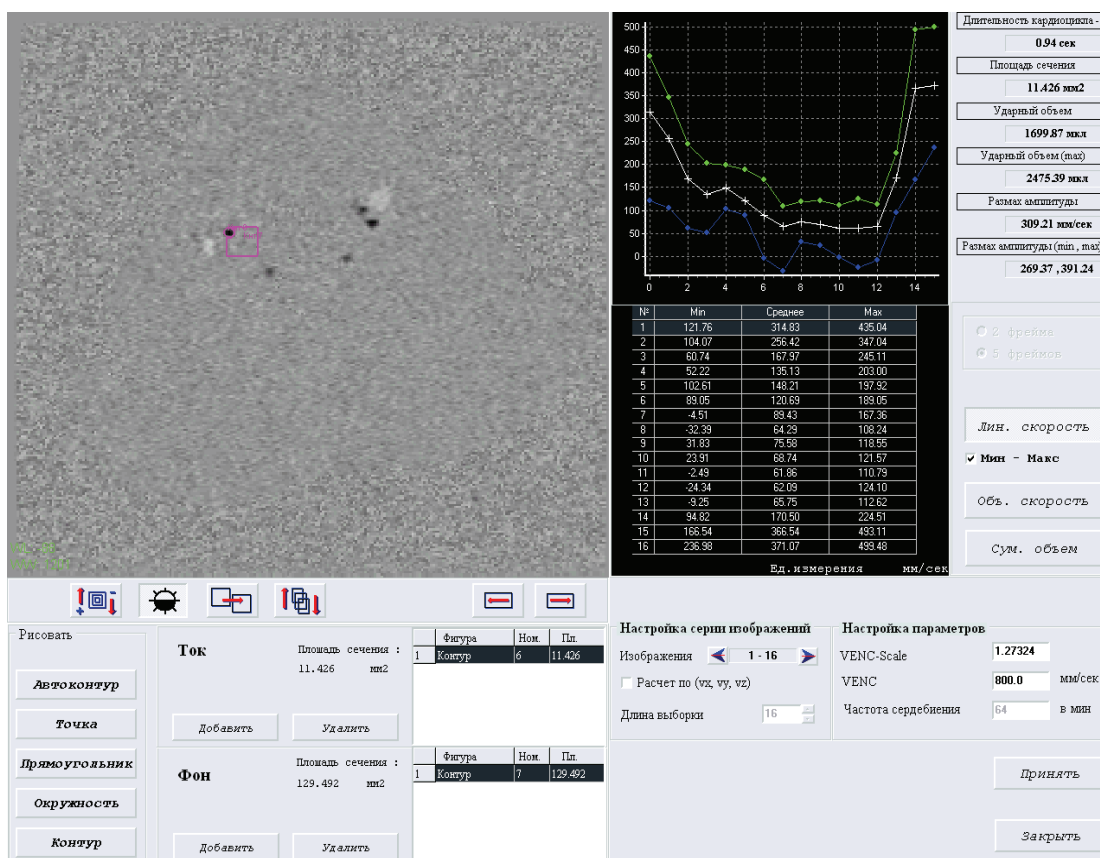


Рис. 4. Интерфейс программы расчета показателей кровотока

ди сечения сосуда может привести к неадекватным результатам, в частности, из-за эффекта «разрезанного вокселя». В случае наличия массивных кальциатов на стенозированном участке, когда по данным дуплексного ультразвукового исследования возникают артефакты-шумы и показатели кровотока могут иметь неадекватные значения, МР-сигнал не будет претерпевать каких-либо изменений, связанных с кальцинированными бляшками. Это является большим преимуществом в сравнении с дуплексным ультразвуковым исследованием.

Таким образом, фазо-контрастная магнитно-резонансная ангиография является высокоинформативной методикой в диагностике стенозирующих поражений сонных артерий и определения количественных показателей кровотока в зоне интереса. Нейрорадиологические методы визуализации – спиральная компьютерная ангиография, магнитно-резонансная ангиография и магнитно-резонансная томография по «черной крови» дают комплексную диагностическую информацию в оценке стенозирующих и окклюзирующих поражений сонных артерий, состояния кровотока на этом участке и структуры атеросклеротической бляшки, необходимых для определения показаний к хирургической реконструкции.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, стеноз, магнитно-резонансная ангиография, спиральная КТ ангиография, внутренняя сонная артерия.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Cai J., Hatsukami T., Ferguson M., et al. In vivo quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast enhanced magnetic resonance imaging and histology.// *Circulation*, 2005, v.112, p.3437-3444.
2. Yuan C., Kerwin W., Ferguson M., et al. Contrast-enhanced high resolution MRI for atherosclerotic carotid artery tissue characterization.// *J Magn Reson Imaging*, 2002, v.15, p. 62-67.
3. Chu B., Kamschulte A., Ferguson M., et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study.// *Stroke*, 2004, v. 35, p.1079-1084.
4. Touze E., Toussaint J., Nishli T. et al. Reproducibility of high-resolution MRI for identification and quantification of carotid atherosclerotic plaque components: consequences for prognosis studies and therapeutic trials.// *Stroke*, 2007, v. 38, p. 1812-1819.
5. Takaya N., Yuan C., Chu B., et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI – initial results.// *Stroke*, 2006, v. 37, p. 818-823.
6. L. Dong, H. Underhill, W. Yu, et al. Geometric and compositional appearance of atheroma in an angiographically normal carotid artery in patients with atherosclerosis.// *American J of Neuroradiology*, 2010, v. 31, p. 311-316.
7. Bruce A. Wasserman, Brad C. Astor, A. Richey Sharret et al. MRI Measurements of carotid plaque in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study: methods, reliability and descriptive statistics.// *JMRI*, 2010, v. 31, p. 406-415.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА Д – ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛИ?

*Л.П. Халафова, Р.С. Исмаил-заде, З. В. Имангулиева
Н.Х. Алиева, Н.А. Бабаева, Н.А. Ахадова, А.О. Гулиева, Ю.Н. Мамедов,
Н.А. Мамедова, А.А. Агаева
Национальный центр онкологии, Баку*

VITAMIN D DEFICIENCY- CAUSE OR CONSEQUENCE OF TUMOR'S DEVELOPMENT

*L.Khalafova, R.Ismailzade, Z.Imanguliyeva, N.Aliyeva, N.Babayeva, N.Axadova, A.Guliyeva,
Y.Mammadov, N.Mammadova, A.Agayeva*

Vitamin D (VD) has an important function in regulation of cell proliferation and differentiation, and apoptosis. In addition vitamin D deficiency (VDD) has been linked to an increased cancer risk, prompting us to screening of VDD in children with cancer.

Key words: Vitamin D, children, cancer

Витамин Д (ВД)- необходимый для роста и развития ребенка продукт. Он поступает в организм с пищевыми продуктами, такими как молоко, яйца, рыба, мясо, но наибольшее его количество (90-95%) образуется благодаря воздействию на кожу ультрафиолетовых лучей. Образовавшийся при этом провитамин Д₃ обрабатывается под действием ферментов печени, и далее почками и другими органами организма доводится до конечного активного метаболита под названием -25 гидроксивитамин Д 25-(ОН) Д. Известно что, основная роль ВД связана с регуляцией обмена кальция и фосфора[1,2,3]. Последние исследования выявили также важную его функцию в пери- и постнатальном развитии человека, формировании различных органов и систем организма, в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Кроме того установлено его влияние на экспрессию тех или иных генов, что осуществляется благодаря наличию специфических рецепторов витамина Д в организме.

Впервые рецепторы витамина Д (VDRs) были обнаружены в 1969 году учеными M.R.Haussler A.W.Nogman в клетках слизистой кишечника, а позднее в клетках различных систем организма. Кроме того они были обнаружены и в раковых клетках[4,5]. Опубликованы также исследования о влиянии витамина Д на клетки, у которых VDRs отсутствует[6]. Благодаря этим исследованиям было обнаружено наличие у витамина Д способности ингибировать пролиферацию, метастазирование, неоангиогенез и инвазию раковой ткани и предположить зависимость его протективного эффекта от уровня в сыворотке крови.

Например при раке молочной железы, согласно результатам мировых исследований (W.Zheng и соавторы) было установлено, что повышение концентрации (25-ОН)2D₃ снижает пролиферацию опухолевых клеток за счет нормализации метабо-

лизма глюкозы, что позволяет говорить о антиканцерогенной активности витамина Д[7]. Также было установлено (A.V.Krisman и соавторы), что витамин Д снижает активность эстрогенпозитивного (ER+) рака молочной железы (РМЖ) [8].Также было доказано (S.Yao и соавторы), что у женщин в пременопаузе с низким содержанием 25-(ОН)D и высокой концентрацией фактора некроза опухоли (ФНО) ER-негативный РМЖ развивался чаще, чем у женщин с достаточной концентрацией 25-(ОН)D и низким уровнем ФНО[9].

При раке предстательной железы (D.V.Peehl и соавторы) в небольшом клиническом исследовании показали антипролиферативную активность метаболитов витамина Д относительно рака предстательной железы [10].

При раке легких (K.Nakagawa и его соавторы) доказали, что 25-(ОН) D способны снизить риск метастазирования и неоангиогенеза рака легкого за счет снижения интенсивности экспрессии генов и эндотелиального фактора роста. Кроме того благодаря способности снижать продукцию паратгормонсвязанного белка в клетках,25(ОН)D обладает менее выраженным гиперкальциемическим эффектом, что определяет его преимущества в качестве средства для профилактики метастазирования рака легкого[11,12].

При раке поджелудочной железы в исследованиях, проведенных в США также была установлена прямая зависимость между степенью инсоляции (основной катализатор синтеза провитамина Д в коже) и заболеваемостью и смертностью от рака поджелудочной железы[13,14].

При раке толстой кишки (M.Chung и соавторы) установили что повышение концентрации 25(ОН) D в крови снижает риск развития колоректального рака[15].

При опухоли мочевого пузыря ученые из Варшавского университета обнаружили связь между пониженным содержанием витамина Д и высоким риском опухоли мочевого пузыря[16].

В представленном выше обзоре исследований была продемонстрирована связь дефицита витамина Д (ДВД) с риском развития онкологических заболеваний (ОЗ) у взрослых пациентов. Это подтолкнуло нас на мысль о возможности этой связи и у детского контингента и побудило нас провести скрининг витамина Д (ВД) у онкологических больных детского возраста.

Материалы и методы: В период с 06.02.15-28.02.17 (24месяцев) в детской клинике НЦО Азербайджана нами было обследовано 191 первично обратившихся для консультации и лечения детей. У всех них были определены уровень витамина Д в крови, возраст, пол, сезон выборки, а также наличие или отсутствие онкологического заболевания. Исследование уровня (25ОНД) в сыворотке крови всем больным было проведено на момент постановки диагноза и в процессе лечения. За норму приняли уровень витамина Д(>30нг/мл), пониженный (20-29,9 нг/мл) и дефицит витамина Д (< 20нг/мл). Время выборки охватил 4 сезона: лето, осень, зима и весна. Возраст пациентов колебался от 6 мес. до 21 года.

Результаты: Из 191 детей мальчиков было 108 (56,54%) человека, девочек -83(43,46%). При выборке было выявлено 131(68,59%) детей с онкологическими заболеваниями и 60(31,41%) детей с другими заболеваниями.

Нозологические формы опухоли у детей были разные: Лимфома Ходжкина-19 (14,5%), Неходжкинская лимфома-20(15,37), нейробластома-10 (7,63%), РNET/Уинг саркома -16(12,21%), мягкотканые саркомы-11 (8,4%), опухоли мозга-12(9,16%), герминогенные опухоли-11(8,4%), нефробластома-11(8,4%), остеогенная саркома-6(4,58%), гистиоцитоз-2(1,53%), аденокарцинома кишечника-3 (2,29%), карцинома носоглотки-3 (2,29%), гепатобластома-3 (2,29%), лейкозы-3 (2,29%), ретинобластома-1 (0,76%).

Дефицит витамина Д(ДВД) обнаружено в 101 (77,1%) случаях среди детей с ОЗ. Особо настораживает тот факт, что у 14(13,86%) из них (ДВД) был обнаружен еще до начала лечения. Пониженное содержание витамина Д(ПВД) определили у19(14,5%), а норма была всего у 11 больных(8,4%). В гендерной выборке мальчики -59(58,42%) чел. преобладали над девочками 42(41,58%). Более чем в 50% случаев ДВД был у детей 7-15 лет(54,46%).

Среди 60 детей с неонкологическими заболеваниями (НЗ): лимфоаденопатия, гипотиреоз, анемия, сколиоз, ожирение, ДВД обнаружили у 32(53,33%) чел., пониженное содержание и норма были одинаковы по 14 случаев (23,33%). Мальчики среди этих детей составили 29(48,3%), девочки-31(51,7%)случай.

Азербайджан является солнечной страной и

количество солнечных часов в году около 2700. Несмотря на это, мы обнаружили ДВД в 77,1% случаев у онкологических больных и 53,33% у неонкологических. Особо настораживает тот факт, что у 14 детей выявлен ДВД с последующим подтверждением онкологического заболевания. Наши данные заставляют задуматься: является ли ДВД причиной или только следствием опухоли у детей? Учитывая наше исследование в целях профилактики онкологических заболеваний можно смело рекомендовать прием витамина Д у отдельной категории детей.

Ключевые слова: витамин Д, дети, рак.

ЛИТЕРАТУРА

- Iqbal G. Low vitamin D is associated with increased bladder cancer risk; a systematic review and evidence of a 1. О.С.Кобякова, И.А.Деев, Д.С.Тюфилин, Е.С.Куликов. Витамин Д-новый вектор профилактики онкологических заболеваний. // Вестник РАМН.2015, т.70, с.526-533.
- Mellanby E. An experimental investigation on rickets.// Lancet.1919, v.1, p.407-412.
- McCullum E.V., Simmonds N., Becker J.E., Shipley P.G. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition.// J.Biol. Chem.1922, v.53, p.293-298.
- Haussler M., Norman A., Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite.// Proc.Nat.Akad.Sci.USA.1969, v.62, p.155-162.
- Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? //Arch. Biochem. Biophys. 2012, v.523, p.123-133
- Costa J., Eijk P.van de Wiel M.A., ten Berge D. et.al.Anti-proliferative action of vitamin D in MCF7 in still active after siRNA-VDR knock down. // BMC Genomics. 2009, v.10, p.499
- Zheng W., Tayyari F., Gowda G.A., Raftery D.et.al. 1,25 Dihydroxyvitamin D Regulation of Glucose Metabolism in Harveyras Transformed MCF 10A Human Breast Epithelial Cells. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013, v.138, p. 81-89.
- Krishnan A., Swami S., Feldman D. The Potential Therapeutic Benefits of Vitamin D in the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer.// Steroids. 2012, v.77, p.1107-1112.
- Yao S., Hong C., Mc Cann S., Zirpoli G. et.al. Ambrosone C.B. Combined Effects of Circulating Levels of 25- Hydroxyvitamin D and Th1 and Th2 Cytokines on Breast Cancer Estrogen Receptor Status.// Cancers.2014, v.6, p.211-225.
- Peehl D., Krishnan A., Feldman D. Pathways mediating the growth-inhibitory actions of vitamin D in prostate cancer.// J.Nutr.2003,v.133,p. 2461-2469
- Nakagawa K., Sasaki Y., Kato S., Kubodera N., O.Toshio. 22-Oxa 1 alfa, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. //Carcinogenesis. 2005, v.26 , p.1044-1054
- Nakagawa K., Kawaura A., Kato S., Takeda E., Okano T.1 alfa 25-Dihydroxyvitamin D3 is a preventive factor in the metastasis of lung cancer.// Carcinogenesis. 2005, v.26 , p.429-440
- Boscoe F., Schymura M.. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States.1993-2002 //BMC Cancer. 2006, v.6, p.264-275
- Kinoshita S., Wagatsuma Y., Okada M., Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan.// Int. J. Health Geogr. 2007, v.6, p.34-45
- Chung M., Lee J., Terasawa T., Lau J., Trikalinos T.A. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. // Ann. Intern. Med. 2011, v.155, p.827-838
- Bland R., Chivu C., Jefferson K., MacDonald D., potential mechanism/ Paper presented at Society for Endocrinology BES conference; November 2016;Brighton,United Kingdom

ФАКТОРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА У МАТЕРЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

Л.Т.Расулова, С.А.Гусейнова
Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

PERINATAL RISK FACTORS IN MOTHERS OF NEWBORN CHILDREN WITH IUGR

L.Rasulova, S.Huseynova

In order to clarify the reasons for the occurrence of IUGR in newborns, we conducted retrospective evaluation of social and perinatal risk factors in the mother. Thus, as a result of the study, it was found that the most frequent risk factors leading to IUGR were: a violation of the utero-placental blood circulation in 98 cases (81.6%), with uterine scar in 67 women (55.8%), sexually transmitted infection pathways in 94 cases (78.3%). Extragenital pathology was found in all women, the medical abortion was recorded in 102 cases (85%), medical abortions in the history in 98 women (81.6%), anemia in 83 women (69.2%).

Key words: newborn, intrauterine growth retardation, prematurity, risk factors

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) является весьма актуальной проблемой перинатологии ввиду большого вклада данной патологии в перинатальную и неонатальную заболеваемость и смертность, неблагоприятного прогноза для младенцев в постнатальном онтогенезе. Частота рождения детей с ЗВУР составляет 18-30%. Диагноз «Задержка внутриутробного развития плода» (ЗВУР) устанавливается в каждом десятом случае беременности. В педиатрии под ЗВУР понимают хроническое расстройство питания плода, приводящее к замедлению его роста и развития, проявляющееся на момент рождения снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и других параметров) по сравнению с должствующими для данного гестационного возраста ребенка. В зарубежных источниках аналогом термина ЗВУР являются «внутриутробная задержка роста» (intrauterine growth retardation, IUGR), «задержка внутриутробного роста» (intrauterine growth restriction), «синдром задержки роста» (growth delays syndrome). ЗВУР влияет не только на массо-ростовые параметры, но и изменяет психомоторное развитие плода и новорожденного [1]. Нарушение развития плода является одной из наиболее частых причин снижения адаптации новорожденного в неонатальный период, высокой заболеваемости, нарушения нервно психического развития ребенка.

По данным перинатальной диагностики, частота случаев ЗВУР у недоношенных детей составляет 15,7-22%. Перинатальная смертность при ЗВУР достигает 80-100% [2]. Вероятность летального исхода у детей с малой массой тела в 35-37 раз выше, чем у доношенных с физиологической массой тела. Смертность во многом зависит от массы тела при рождении. Так, при массе тела 500-750 г смертность

составляет 56%, при массе тела 751-999 г - 48%, а при массе тела 1000 г - 40%. Максимальная смертность детей с малой массой тела отмечается на 1-ой неделе жизни [3].

Отдаленные последствия ЗВУР начали изучать в конце двадцатого века. У детей с очень низкой массой тела частота инвалидизации составляет 29%, у пациентов с экстремально низкой массой тела 38% [4,5]. Число преждевременно родившихся и детей с низкой массой тела детей на протяжении последних десятилетий не имеет тенденции к снижению (около 10-12% всех новорожденных).

В структуре причин ЗВУР плода выделяют материнские и плацентарно-пуповинные факторы. К материнским относят такие заболевания, как артериальная гипертензия (включая ассоциированную с беременностью), пороки сердца, сахарный диабет 1-го типа, гемоглобинопатии, аутоиммунные заболевания, тромбофилии, недостаточное питание, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, аномалии развития матки. К плацентарным и пуповинным относят фето-фетальный трансфузионный синдром, плацентарные аномалии, предлежание плаценты, частичную отслойку плаценты, аномалии формирования и прикрепления пуповины, многоплодную беременность [6].

Частота ЗВУР в популяции весьма вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у относительно здоровых женщин ЗВУР плода регистрируют в 3-5%, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности - в 10-25%, при тяжелом гестозе - в 31-44% случаев [7]. По данным экспертов ВОЗ, частота ЗВУР в Центральной Азии достигает 31,1%, в США - 10-15%, в России - 2,4-17%, а в популяции детей, родившихся

недоношенными, — 5,6% [8]. На основании результатов исследований было установлено, что частота регистрации ЗВУР при врожденных пороках развития достигает 14,2%, при наличии множественных пороков развития — 27,5%, при наследственной патологии — 20%, в т.ч. у 50,4% вследствие хромосомных и у 49,6% — генных «поломок». У детей с малы-ми аномалиями развития ЗВУР встречается в 32,4% случаев [9].

С целью уточнения причин возникновения ЗВУР у новорожденных нами была проведена ретроспективная оценка факторов социального и перинатального риска у матери. Для достижения поставленной цели были проанализированы 120 историй развития новорожденных со ЗВУР, в которых наряду с вариантом задержки развития и ее степени, гестационного возраста детей, их состояния при рождении и течения их постнатальной адаптации, учитывались также различные факторы риска формирования данной патологии со стороны матери как до беременности, так и во время нее.

Среди родивших в срок, преобладали женщины со средним и высшим образованием (73,8%), в основном неработающие, со средним возрастом 24,9 лет, состоящие в браке в 96,4% случаев. Отмечался большой процент женщин, которые наблюдались в женской консультации после 20 недель беременности и посетили ее не более 4 - 5 раз. Средняя масса тела и рост практически не отличались в двух группах. Почти у половины женщин, родивших преждевременно, было среднее образование (47,4%), из этого числа неоконченное среднее образование - более чем у половины (23 женщины). В этой группе по сравнению с женщинами, родившими в срок преобладали работающие женщины (38,2% и 25%). Отмечался более высокий средний возраст рождения детей, чем в группе женщин, родивших в срок (29,9 и 24,9 лет соответственно).

Преждевременные роды наиболее часто были у первородящих (54,3%), по сравнению с женщинами, родившими в срок (37,3%). Преждевременные роды среди повторнородящих женщин также встречались чаще - в 23,6% и 27,1% случаев. Отягощенный акушерский анамнез зарегистрирован у 44 женщины со своевременными родами (65%) и у 47 женщин (92,7%), родивших преждевременно. Вдвое чаще среди преждевременно родивших в анамнезе отмечалось рождение маловесных детей. У последних также зарегистрированы случаи смерти детей в раннем возрасте. У преждевременно родивших женщин наблюдалась более высокая соматическая заболеваемость (185,5%), по сравнению с теми, у которых роды были срочные (155,7%). В структуре патологии ведущие места занимали инфекции генитальной системы (66,5% и 49,7%, соответственно при преждевременных и срочных родах) и мочевого выделительной

системы (26,8% и 17,7%, соответственно). Высокий процент женщин имели нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде вегето-сосудистой дистонии с преобладанием гипертонических нарушений.

Обращала внимание значительная частота перенесенных респираторных инфекций в первой (37,4% - родившие преждевременно и 29% - родившие в срок) и второй половинах беременности (36,7% и 18,4%, соответственно). Регистрировалась патология и в период настоящей беременности. При преждевременных родах значимо часто встречалась угроза прерывания беременности во втором (43,6%) и первом триместре (29,1%) и фетоплацентарная недостаточность (36,4%), что более чем в два раза чаще, чем у женщин, родивших в срок. В 48,8% случаев при преждевременных родах и 38,7% случаев - при срочных родах встречался гестоз. Хроническая гипоксия плода отмечалась в 90% и 78% случаев. У 9,3% женщин при преждевременных и 8,5% при срочных родах встречалось многоводие. Следует отметить, что пренатальная ультразвуковая диагностика вовремя беременности проводилась всем женщинам от двух до 6 раз. Задержка внутриутробного развития выявлена лишь у 31,2% при преждевременных и в 40% случаев при срочных родах.

Таким образом, к преобладающим факторам социального риска по формированию задержки внутриутробного развития плода относятся такие факторы, как образование и занятость женщины, а также отягощенный акушерский анамнез. Женщины, родившие детей с признаками ЗВУР, имеют высокую соматическую заболеваемость, с преобладанием инфекций мочеполовой системы, сердечно-сосудистой патологии и частыми респираторными заболеваниями в первой и второй половинах беременности.

Во время настоящей беременности к факторам риска развития ЗВУР относились: угроза прерывания беременности, фетоплацентарная недостаточность, гестоз, реализуемые в виде хронической гипоксии плода, и преждевременное отхождение околоплодных вод. Среди преждевременно родивших женщин все факторы риска преобладали практически вдвое чаще. У них в анамнезе предыдущие дети рождались маловесными и были зарегистрированы случаи смерти детей в раннем возрасте. Первородящие женщины с признаками ЗВУР плода относятся к группе высокого риска по преждевременным родам.

Таким образом, в результате проведенного исследования, было выявлено, что наиболее частыми факторами риска, приводящими к ЗВУР, оказались: нарушение маточно-плацентарного кровообращения в 98 случаях (81,6%), срубцом матки у 67 женщин (55,8%), инфекция половых путей в 94 случаях (78,3%). Экстрагенитальная патология встречалась у всех женщин, угроза прерывания беременности

зафиксирована в 102 случаях (85%), медицинские аборт в анамнезе у 98 женщин (81,6%), анемия у 83 женщин (69,2%).

Таким образом, согласно проведенному исследованию, наиболее частыми факторами риска рождения детей со ЗВУР являются следующие: патология беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания и токсикозы беременности, анемии, предшествующие аборт); соматические и инфекционные заболевания матери как до беременности, так и во время нее (сердечнососудистая патология, воспалительные заболевания половых органов и почек, гормональные дисфункции, различные инфекционные заболевания); несбалансированное и нерациональное питание беременных. Таким образом, проблема ЗВУР остается актуальной в современной медицине и в силу своей социальной значимости требует дальнейших исследований в плане изучения этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Ключевые слова: новорожденный, задержка внутриутробного развития, недоношенность, факторы риска

ЛИТЕРАТУРА

1. Avery G., MacDonald M., Seshia M. Avery's Neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 6th ed. // Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2005. p.1748.
2. Gomella T. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2004. 724 p.
3. James D.K., ed. High Risk Pregnancy: Management Options (Hardcover): Elsevier Inc., 2006., v. 9, p. 590-591.
4. Гребенников В.А., Цыпин Л.Е., Воронцова Н.Ю., Эверстова Т.Н. Стратегия парентерального питания у недоношенных новорожденных. // Вестн. интенсив. терапии. - 2003. №2, с.67-70.
5. Мурзабекова Г.С., Шегебаева СР. Роль хламидийной инфекции в развитии акушерской и перинатальной патологии. // Акушерство, гинекология и перинатология. Алматы. 2002, №4. с. 45-47.
6. Гомела Т. Л., Каннигам М. Д. / Неонатология. М.: Медицина. 1995. 409 с.
7. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Панина О. Б., Курцер М. А. / Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 479 с.
8. Василькова Н. Ю. Особенности нарушений роста у детей с наследственной патологией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск. 2004. 18 с.
9. Ross M., Smith C Fetal Growth Restriction. Update 2013. [http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview\(02.11.14\)](http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview(02.11.14))
10. Г.М. Летифов, Д.В. Прометной, Н.А. Давыдова, Н.В. Рамазанова, Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы // «ПРАКТИКА ПЕДИАТРА», 2016; с.18-23
11. Кочерова В. В., Щербак В.А., Задержка внутриутробного развития плода: факторы риска, диагностика, отдаленные последствия. // Российский педиатрический журнал 2015, с. 36-42.
12. Д.В. Илатовская, Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития. // Вестник новых медицинских технологий 2011, с. 69-72.

AĞCIYƏR XƏRÇƏNGİNİN RENTGENOQRAFİK SEMİOTİKASI VƏ MÜQAYİSƏLİ XARAKTERİSTİKASI

V.A.Dadaşova, G.İ.Əhmədova
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı Ş.

RADIOGRAPHY SEMIOTICS OF LUNG CANCER AND COMPARATIVE CHARACTERISTICS

V. Dadashova, G. Ahmadova

Lung cancer (LC) is one of the heaviest pathologies and considered as an urgent problem in the modern medicine. Archive and/or current materials of 115 patients' were used in research, they were examined by X-ray method and histologically varified.

As it is seen the picture of LC in X-ray is different. Because of that in clinical practice some difficulties appear. Solving this problems is possible by estimation of anamnestic findings, clinical symptoms, complex radial diagnostic tests all together.

Key words: peripherallung cancer, central lung cancer, chest radiography, pathological shadow

Ağciyər xərçənginin (AX) diaqnostikasında aparıcı rol şüa müayinəsi metodlarına aiddir. Ağciyər şişlərinin kompleks şüa müayinəsi ənənəvi rentgenoqrafiya (RQ) müayinəsi ilə başlamalıdır. Lakin rentgenoloji müayinədə kiçik ölçülü və bəzi lokalizasiyalı törəmələrin aşkarlanmasında diaqnostik çətinlik yaradır [1]. RQ patoloji prosesi aşkarlamaq, patoloji prosesin lokalizasiyasını təyin etmək (20% hallarda səhvə yol verilir), ağciyərdəki morfoloji dəyişikliyi göstərmək (atelektaz, hipoventilyasiya, kürəyəbənzər düyün, boşluq, xırda-ocaqlı disseminasiya) üçün istifadə olunur [1, 2].

RQ-nın imkanları kiçikocaqlı dəyişikliklərdə, içində maye olan prosesi solid törəmədən ayırmağa, xoşxassəli və bədxassəli proseslərin diferensiasiyasına ehtiyac olan hallarda məhduddur [2, 3, 4, 5].

Mərkəzi ağciyər xərçəngi (MAX) rentgenoloji olaraq nisbətən gizli gedişlidir. Periferik ağciyər xərçəngindən (PAX) fərqli olaraq uzunmüddətli rentgenoneqativ dövrə malik olur [4, 6]. Ədəbiyyat məlumatına görə MAX əksər hallarda yalnız xəstənin şikayətləri üzə çıxdıqdan sonra aşkarlanır [6].

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqatımıza ağciyərin xoşxassəli şişi və qeyri-şiş mənşəli xəstəlikləri olan, AX diaqnozu qoyulmuş şəxslər daxil edilmişdir

Döş qəfəsinin RQ müayinəsindən 115 xəstə (71,9±3,6%) keçmişdir. Bunlardan 16-sı (13,9±3,2%) müqayisə qrupuna (xoşxassəli şişi və qeyri-şiş mənşəli patologiyalar aşkarlanmış şəxslər), 66-sı (57,3±4,6%) II qrupa (PAX diaqnozu qoyulmuş xəstələr), 33-ü (28,7±4,2%) III qrupa (MAX diaqnozu qoyulmuş xəstələr) aid olmuşdur.

Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sərəyaya düzülüb və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi

göstərici (M), bu göstəricinin standart xətası (m), minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri hesablanmışdır. Ayrı-ayrı göstəriciləri müqayisə etmək üçün Uaytın W-meyarından istifadə olunmuşdur.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi: Tədqiqata daxil olan xəstələrin RQ müayinəsində alınmış təsvirin analizi aparılmış və cədvəl 1-də göstərilmişdir. Belə ki, PAX-lı xəstələrdən 64-də (97,0±2,1%), MAX-lı xəstələrdən 9-də (87,9±5,7%), müqayisə qrupuna aid olan xəstələrdən isə 15-də (93,8±6,1%) RQ şəkildə törəmə aydın vizualizasiya olunmuş və semiotikasını tam olaraq təyin etmək mümkün olmuşdur. Digər törəmələrin vizualizasiya olunmaması onun lokalizasiyası və ölçüsü ilə əlaqələndirilmişdir.

Müqayisə qrupuna aid olan xəstələrdə kölgəliyin 4-ü qeyri-düzgün girdə (25,0±10,8%), 5-i dairəvi (31,3±11,6%), 3-ü oval formada (18,8±9,8%), 3-ü isə (18,8±9,8%) infiltrasiyaşəkilli olmuşdur.

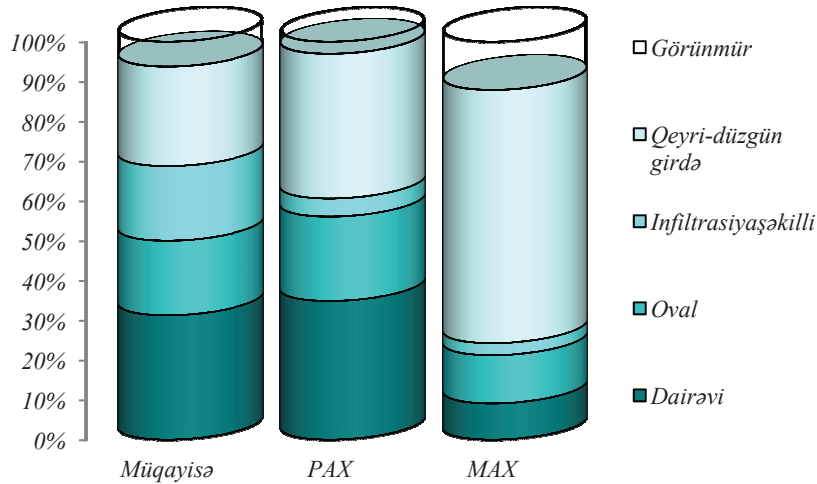
Tədqiqat kontingentinə daxil edilmiş xərçəngli xəstələrdə rentgenoqrafik mənzərədə vizualizasiya olunan periferik lokalizasiyalı kölgəliklərin formasına görə bölgüsünə nəzər yetirdikdə müşahidə edirik ki, onlardan 24-ü (36,4±5,9%) qeyri-düzgün girdə, 23-ü (34,8±5,9%) dairəvi, 14-ü (21,2±5,0%) oval, 3-ü (4,5±3,6%) infiltrasiyaşəkilli; aşkarlanmış mərkəzi lokalizasiyalı kölgəliklərin isə 21-i (63,6±8,4%) qeyri-düzgün girdə, 3-ü (9,1±5,0%) dairəvi, 4-ü (12,1±5,7%) oval, 1-i (3,0±3,0%) infiltrasiyaşəkilli olmuşdur. Beləliklə PAX-lı xəstələrdə qeyri-düzgün girdə və dairəvi formalı törəmələrin rast gəlmə tezliyi nisbətən bir-birinə yaxın olmuş, MAX-lı xəstələrdə qeyri-düzgün formalı şişin digərlərinə münasibətdə üstünlüyü müşahidə edilmişdir ($p < 0,01$) (şək 1).

Aşkarlanmış törəmələrin konturlarına görə bölgüsünü analiz etdikdə müşahidə edirik ki, müqayisə qrupu-

na aid olan xəstələrdən 5-də (31,3±11,6%) hamar, 3-də (18,8±9,8%) kələ-kötür, 4-də (25,0±10,8%) spikulyar, 3-də (18,8±9,8%) lobulyar konturlu olmuşdur. PAX-lı xəstələrdə onların 32-si (48,5±6,2%) kələ-kötür, 14-ü (21,2±5,0%) qeyri-dəqiq, 3-ü (4,5±2,6%) lobulyar konturlu olmuş, 8-nin (12,1±4,0%) kənarında radiar çıxıntıya rast gəlinmişdir. Rentgenoqrafik mənzərədə izlənən mərkəzi lokalizasiyalı şişin isə 17-si (51,5 ±8,7%) kələ-kötür, 6-sı (18,2±6,7%) qeyri-dəqiq, 1-i (3,0 ±3,0%) lobulyar konturlu olmuş, 4-nün də (12,1 ±5,7%) kənarlarında radiar çıxıntıya rast gəlinmişdir.

Kölgəliyin strukturunu analiz etdikdə heterogenlik yaradan əlamətlərdən olan kavernaşəkilli boşluğa müqayisə qrupuna aid olan xəstələrdən 2-də (12,5±8,3%), kalsifikasiya əlamətinə isə 5 (31,3±11,6%) xəstədə rast gəlinməyi izlənilmişdir. Törəmənin strukturunda heterogenlik yaradan kavernaşəkilli boşluğu PAX-lı xəstələrin 5-də (7,6±3,3%), MAX-lı xəstələrin isə 1-də (3,0±3,0%) rast gəlinmişdir. Lakin heç bir bədxassəli törəmənin tərkibində kalsinatlaşma əlamətinə rast gəlinməmişdir.

Ağciyər toxumasının patoloji prosesə cəlb olunmasına nəzər yetirdikdə müqayisə qrupuna aid olan



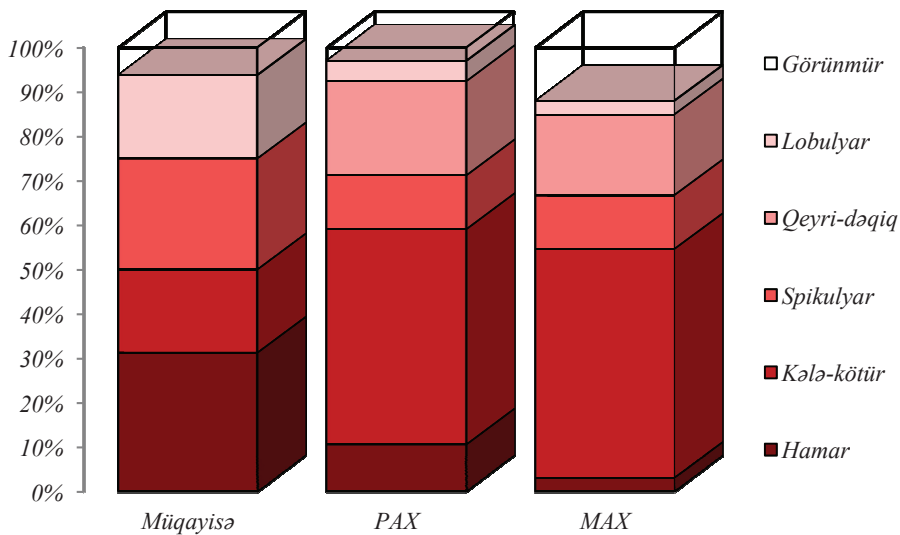
Şəkil 1. RQ müayinəsində aşkarlanan törəmənin formasının müqayisəli xarakteristikası

Beləliklə müqayisə qrupa aid xəstələrin rentgenoqrafik şəkildə qeyri-dəqiq, ətraf toxumadan seçilməyən konturlu törəməyə rast gəlinməmişdir. PAX-lı xəstələrin az qismində (7 xəstə-10,6±3,9%) törəmə hamar (dəqiq), əksəriyyətində (57 xəstə-86,4±4,2%) nahamar konturlu; MAX-lı xəstələrin də az qismində (1 xəstə-3,0±3,0%) törəmə hamar (dəqiq), 28-də (84,8±6,2%) nahamar konturlu olmuşdur. Sonuncu iki qrup arasında statistik düstür fərq izlənməmişdir ($p > 0,05$) (şək. 2.)

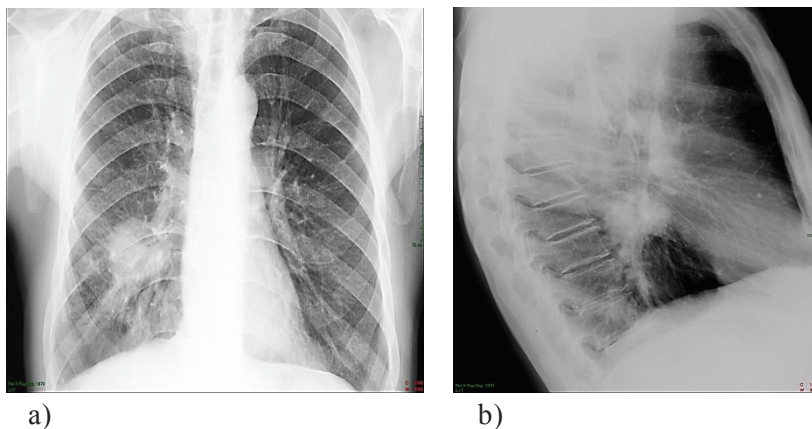
xəstələrdə vizualizasiya olunan patoloji prosesin 4-nün (25,0±10,8%), periferik lokalizasiyalı törəmənin 3-nün (4,5±2,6%), mərkəzi lokalizasiyalı törəmənin isə 2-nin (6,1±4,2%) ətrafında infiltrativ sahənin varlığı müşahidə olunmuşdur.

Əyanilik üçün tədqiqata daxil olan xəstələrdən birinin klinik-anamnestic məlumatlarını və RQ müayinəsində alınmış təsvirləri təqdim edirik (şək. 3).

Xəstə M.D, kişi, 53 yaş. Klinikaya öskürək şikayəti



Şəkil 2. RQ müayinəsində patoloji prosesin konturunun müqayisəli xarakteristikası



Şəkil 3. Xəstə A.R., 75 yaş. Döş qəfəsinin RQ müayinəsi.
 a) Arxa-ön proyeksiyada RQ şəkli; b) yan proyeksiyada RQ şəkli.
 Sağ ağciyərin orta payında nahamar konturlu dairəvi törəmə.
 Sağ ağciyərin periferik xərçəngi

ilə müraciət etmiş və rentgenoqrafik müayinədən keçirilmişdir. Rentgenoqrafiya ilə müayinəyə əsasən patoloji prosesin bədxassəli proses olduğu düşünülmüş və histoloji müayinə ilə diaqnoz öz təsdiqini tapmışdır.

Rentgenoqrafiya müayinəsi: Sağ ağciyərin orta payında, orta intensivlikli, nahamar konturlu dairəvi düyün izlənilir. Ağciyər kökü genişlənməmişdir. Ağciyər şəkli kökətrafi sahələrdə və aşağı paylarda güclənmişdir. Divararalığı orta xəttə yerləşir, limfa düyünləri normal ölçüdədir. Döş qəfəsinin sümük strukturunda və yumşaq toxumasında patoloji dəyişiklik izlənilmir (şək. 3).

Aparığımız tədqiqatın nəticəsinə görə iki müayinə metodu arasında diaqnostik göstəricilərin bu qədər fərqlənməsinin səbəbi həmişə RQ-nın AX-nin aşkarlanmasındakı imkanlarının azlığı, aşağı informativlik qabiliyyəti ilə əlaqədar olmamışdır. Bunun səbəblərinə həmçinin bu müayinə üsulunun düzgün istifadə olunmaması, kifayət qədər diqqətlə müşahidə edilib qiymətləndirilməməsi aiddir.

Açar sözlər: periferik ağciyər xərçəngi, mərkəzi ağciyər xərçəngi, rentgenoqrafiya, patoloji kölgəlik.

ƏDƏBİYYAT

1. Харченко В.П., Черниченко Н.В. Алгоритм инструментальной диагностики злокачественных новообразований легких // Вопросы онкологии, 2009, т. 55, №4, с. 459-463
2. Gould M., Fletcher J. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when Is It lung cancer?: Accp evidence-based clinical practice guidelines (2nd Edition) // Chest, 2007, v. 132, p. 108-130
3. Ali Ç., Nurettin K. Soliter Pulmoner Nodül // Journal of Clinical and Analytical Medicine, 2010, №3, s. 26-31
4. Кашутина Е.И. Компьютерная томография в первичной диагностике центрального рака легкого: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2004, 55 с.
5. Romano L., Pinto A., Muzj C. Errors in the Diagnosis of Lung Neoplasms. Errors in Radiology, Springer, Milan, 2012, 926p.
6. McWilliams A., Lam B., Sutedja T. Early proximal lung cancer diagnosis and treatment // European Respiratory Journal, 2009, v. 33, p. 656-665

KOLOREKTAL İLTİHABI POLİPLƏRDƏ CD 133 HƏSSASLIĞI

A.Səfiyeva, M.C.Avunduk, N. Bayramov
Mərkəzi Gömrük Hospitalı, Azərbaycan Tibb Universitei, Bakı.ş
Erbakan Universiteti, Konya ş.

CD133 SENSITIVITY IN COLORECTAL INFLAMMATORY POLYPS

A.Safiyeva, M.Avunduk, N. Bayramov

Our research was aimed to detecting inflammatory colorectal polyps through colonoscopy, conducting endoscopic polypectomy and comparative study of pathohistological features of colorectal inflammatory and adenomatous polyps. Previously pathologically evaluated adenomatous tumors (60M, 40F) which were evaluated at Central Customs Hospital once again were reevaluated in Meram Medical Faculty's Pathology Department. This evaluation was first started with preparations stained with Hemotoxylene Eosin. Two groups were established with distinct dysplasia and less or absence. Sections were taken from the paraffin embedded tissues onto the lysine slide. Damaged cells were not evaluated. The marked cells were counted automatically with the same Image Analysis Program. The cases that developed malignancy in inflammatory polyps after polypectomy not determined. The relationship between CD133 expression with dysplasia and nondysplasia was statistically compared.

In conclusion, the investigation of CD133 expression in colorectal polyps may be important in determining malignancy development.

Key words: pseudopolyp, dysplasia, telomers damage

Kolorektal poliplər yoğun və düz bağırsağın divarından onun mənfəzinə doğru inkişaf edən anormal törəmədir. Daha çox 50 yaş üzərində görülən və daha çox rastlanan yoğun bağırsağ patologiyasıdır. Kolorektal poliplər kolorektal kanserin prekursoru hesab olunur. Harda polip çox görülürsə orda kanser olma ehtimalı daha yüksək olur. Bütün adenomatoz poliplərin 5%-də kanser inkişaf edir. Kolon kanserlərinin 30-50% isə adenom mövcuddur(1,2,4,5).

Kolorektal poliplərin əmələ gəlməsində qidalanma faktoru, ətraf mühit, gastrointestinal sistemin iltihabi xəstəlikləri, ulserativ kolit və Crohn xəstəliyi də rol oynayır. Belə ki, iltihabi xəstəliklər fonunda kolon hüceyrələrində proliferasiya və apoptozisin azalması karsinogenez riskini artırır(2,3,5)

İltihabi poliplər qeyri neoplastik poliplər sinfində klassifikasiya olunur, bu poliplərə eyni zamanda psevdopoliplər də deyilir. Bu poliplər bəzən kolorektal kanser və displaziya ilə müşayət olunan törəmələrlə səhv salına bilər. Psevdopolip kəskin kolitlərdə iltihab fonunda mukozal qabarmanı ifadə edir, iltihabi polip isə bağırsağ mukozasının xroniki zədələnmiş modelidir, daha çox bağırsağın sol yarısında olur və bağırsağ mukozasının xroniki iltihaba qarşı verdiyi cavab reaksiyasıdır.

İltihabi bağırsağ xəstəlikləri sırasına qeyri-spesifik xorali kolit və Kron xəstəlikləri daxildir. İltihabi bağırsağ xəstəliklərinin 10-20%-də poliplərə rast gəlinir, bəzən infeksiyon kolitlərdə və işemik kolitlərdə də rastalana bilər(2,5,6,7,8). Bu poliplər əsasən stroma, epitel və iltihabi hüceyrələrdən ibarət residual mukozal adadır. İltihabi psevdopoliplər şiddətli iltihabın yax-

şılaşması periodunda əmələ gəlir. Bu poliplər kolitlə bərabər müşayət olunaraq müxtəlif ölçülərdə olur, hətta 1.5 cm böyük gigant iltihabi poliplərə də rast gəlinir. Psevdopoliplər displastik deyil, amma psevdopoliplərin varlığı kolorektal kanserin əmələ gəlmə riskini artırır. Xorali kolitlə yoğun bağırsağın bəd xassəli törəmələri arasında əlaqə tam öyrənilməsə də 8-10 il ərzində bəd xassəli törəmələrə keçməsi ədəbiyyatlarda rastlanır. Bunu ədəbiyyatda xroniki iltihabın displaziyaya zəmin yaratması ilə izah edirlər (2,4). Karsinogenezin ilk aşamasında törəmə bağlanğıcında iltihabi bağırsağda iltihab elementləri olan neytrofillər və makrofaqlar ifrazı artır. Bu hüceyrələrdən ifraz olunan reaktiv oksigen və reaktiv nitrogen hesabına genetik və epigenetik zədələnmə ortaya çıxır. Bu maddələr ilə DNT içərisində alkilənmə, oksidləşmə, deamidasyon pozulması baş verir. Törəmənin inkişafı mərhələsində iltihab faktorları ilə əlaqəsi ortaya çıxır. Məhz bu mərhələdə nuklear transkripsiya faktoru kapp-B(NFkB) və interleykin -6 kimi iltihabi sitokenlərlə əlaqə çox önəmlidir. Artıq zədələnmiş mukozal baryer və iltihab sitokinləri NFkB yolunu açaraq onu aktivləşdirir, aktivləşmiş NFkB tumoregenik proteinlərin sintezini artırır, nəticədə apoptozis ləngiyir və buna paralel aktivləşmiş NFkB iltihab faktorlarını daha da qıcıqlandırır, neoplastik toxumaların inkişafına səbəb olur, ilk etapda iltihabi poliplər, sonrakı etaplarda aşağı displaziya, yüksək displaziya və kolorektal kanser inkişafı izlənilir(14,15). Xroniki iltihabın kansərə keçməsində yanaşı faktorlar da göz önünə alınmalıdır. Bunlara demir defisitli anemiya, stress, telomerlərin zədələnməsi aiddir.

Bu poliplərin kliniki prezentasiyası müxtəlifdir,

asimptomatik də ola bilər, hətta düz bağırsağ qanaxması, qarın ağrısı, ishal, qarında əl gələn kütlə şikayətləri, hissəvi və ya tam bağırsağ keçməzliyi və anemiya ilə də müşayiət oluna bilər. Daha çox zədələnən hissə transvers kolondur, sonra isə qalxan çənbər bağırsağ, sigmoid kolon, enən kolon və sekumdur. İltihabi bağırsağ xəstəlikləri qrupuna aid olan qeyri-spesifik xoralı kolitlərdə psevdopoliplər Crohn xəstəliyinə nisbətən daha çox rastlanır. İltihabi poliplərin rastlanması xəstəliyin gedişinin aktivlik dərəcəsiindən asılı olmayaaraq dəyişə bilər. İltihabi poliplər əsasən mukozanın iltihabı və toxuma regenerasiyası fonunda yaranır. Adətən mukozada ilihablanmış, granulyasyon toxuma ada şəklində izlənilir, təkrari peristaltika və mukozal traksiya fonunda polipi xatırladan bir görüntü alınır. İlk dövnlərdə iltihabi bağırsağ xəstəliyi fonunda kliniki şikayətləri olmayan poliplərə endoskopik olaraq müdaxilə olunmur. Lakin kliniki olaraq özünü tam və ya hissəvi bağırsağ keçməzliyində göstərsə və ölçüsü 1.5 cm böyükdürsə bu halda cərrahi rezeksiya düşünülür.

Qeyd etdiyimiz kimi kolorektal poliplər kolorektal kanserin prekursoru hesab olunur. Son illərin tədqiqatlarında adenomatoz poliplərin kolorektal xərçəngə çevrilməsində kanser kök hüceyrələrinin əhəmiyyətli rolu aktiv olaraq müzakirə olunur. Müəyyənəşdirilmişdir ki, kanser hüceyrələri mutant kök hüceyrələrindən və ya epitelial hüceyrələrin kriplərinin dediffrensasiyası hesabına əmələ gəlir. Epitelial hüceyrələrin yenilənməsi, regenerasiyası kök hüceyrələr hesabına olur (11, 12, 13). Bu nəzəriyyəyə görə bazal şöbdə olan kriplərin anormal differensasiyası kolorektal xərçəngin inkişafına səbəb olur. Bəzi tədqiqatçılar kolorektal adenomaların və kolorektal xərçəngin identifikasiya üçün səthi hüceyrə markeri olan CD133 hesab edir (8, 9, 10, 12, 13, 14)

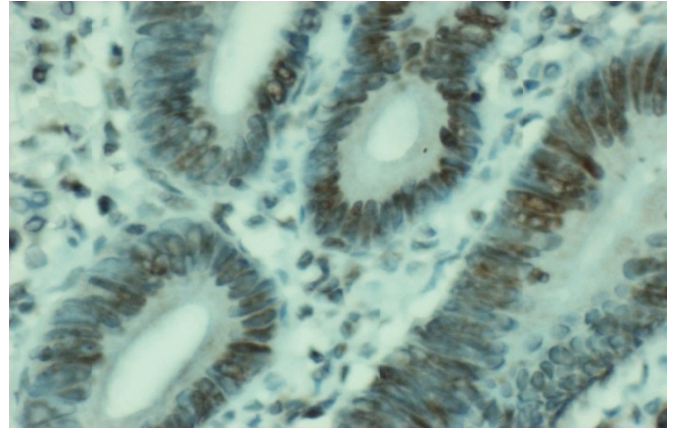
Tədqiqat işi: İltihabi kolorektal poliplərin patohistoloji əlamətlərinin müqayisəli öyrənilməsi və adenomatoz poliplərlə müqayisəli təhlili məqsədilə aparılmışdır.

Tədqiqatın material və metodları: 2011-2016-cı illərdə Mərkəzi Gömrük Hospitalının endoskopikya şöbəsində endoskopik polipektomiya olunmuş xəstələrdən 100-nün patohistoloji təhlili aparılmışdır. Kolonoskopik müayinəyə bağırsağ vərdişinin pozulması, qanaxma, qanlı selikli ifrazatın olması, qəbizlik şikayəti olan xəstələr və yaşı 45 yuxarı olub, tarama məqsədilə müraciət edən xəstələrdə aparılmışdır.

Xəstələrə bir gün öncə bağırsağ hazırlığı aparılmış, kardioloji problemləri olan xəstələr kardioloqun konsultasiyasına göndərilmişdir. Müayinə və daxili anesteziya altında aparılaraq, xəstələr müayinədən həmən sonra evə buraxılmışdır. Müayinə sırasında aşkarlanan poliplərə ölçüsündən asılı olaraq müdaxilə olunmuşdur, belə ki 0.5 cm kiçik poliplər forseps biyopsiyası ilə alınmış, 0.5 cm böyük poliplər sıxıcı həlqəyə alınaraq kəsilib götürülmüşdür. Müayinə sırasında aşkarlanan poliplərin hamısı

patoloji müayinəyə göndərilmişdir. Alınan poliplərin patohistoloji təsnifatı bu şəkildədir: Tubular- 45, T/villoz- 23, Villoz- 1, Hiperplastik polip- 13, iltihabi polip- 16, serrated polip-2

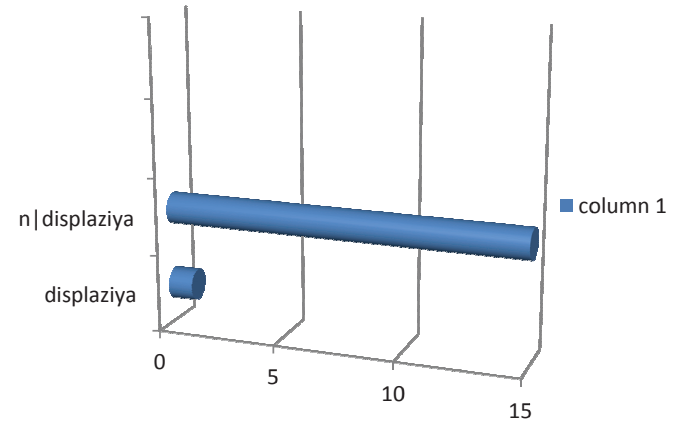
Müayinə sırasında aşkarlanan poliplərin hamısı patoloji müayinəyə göndərilmiş və nəticələrdən asılı olaraq kontrol nəzarəti edilmişdir. Mərkəzi Gömrük Hospitalında önceden patoloji olaraq dəyərləndirilən poliplər Türliyə Respublikası Erbakan Universiteti, Məram Tıp Fakültəsi Patohistoloji kafedrasında yenidən dəyərləndirildi. İlk olaraq Hamatoksilen Eozin ilə boyanan preparatlarda displaziya olan və olmayan qruplara ayrılmışdır. Daha sonra bu toxumalar CD133 (CD133 Poliklonal Antikor, ProteinTek, Katalog Numarası: 18470-1-AP) immünhistokimyəvi olaraq boyanmışdır.



Şəkil 1. CD133 ilə pozitif ekspresyon göstərən hüceyrələr daha tünd boyanmış görünür

Daha sonra görüntü analiz programı ilə seçilən 319066,2 µm² lik sahlərdəki CD133 pozitif boyalı hüceyrələr avtomatik olaraq sayıldı. Bu işləm əsnasında zədələnən hüceyrələr dəyərləndirilmədi.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi: Alınan materiallar patohistoloji müayinəyə göndərilmiş, bir neçə parametərə görə təhlil olunmuşdur. İltihabi poliplərin displaziya dərəcəsinə görə təsnifatı bu şəkildə oldu. Rastlanan 16 iltihabi polipin 15-də displaziya rastlanmamış və cəmi bir xəstədə displaziya qeyd olunur (şək 2).



Şəkil 2. Displaziya rastlanan və rastlanmayan poliplərin grafik təsviri

İltihabi poliplərin yerləşmə yerinə görə təsnifatının qrafik təsiri bu şəkildədir

Çekum tavanı	1
Qalxan çənbər bağırsağ	2
Hepatik fleksura	1
Transvers kolon	2
Sigmoid kolon	2
Rektosigmoidal keçid	1
Rektum	8

İltihabi kolorektal poliplərin ölçülərinə görə təsviri bu şəkildədir. 15 iltihabi polipin ölçüsü 1 cm-dən kiçik və yalnız birinin ölçüsü 1 cm böyükdür.

Nəticə olaraq deyə bilərik ki, iltihabi poliplər daha çox düz bağırsağda rastlanır. Düz bağırsağda rastlanan poliplərin heç birində displaziya rastlanmamışdır.

Poliplər displaziya olub olmamasına görə də iki qrupa bölünüb: I qrup (Displaziya var)- 1, II qrup (Displaziya yoxdur)- 15 xəstə. Displaziya təsbit edilməyən xəstələrin heç birində bəd xassəli törəmə aşkarlanmamışdır. Displaziyası olan xəstələrdə CD 133 ilə boyanan hüceyrə sayını 33.60 ± 15.22 , displaziya olmayan hallarda isə 3.47 ± 3.62 olaraq hesablandı. Tədqiqatımızda iltihabi poliplərdə CD 133 boyanan hüceyrə sayı daha çox bir polipdə yüksək sayda olmuşdur ki, bu polipdə də displaziya izlənmişdir.

Son illərin tədqiqatlarında adenomatoz poliplərin kolorektal xərçəngə çevrilməsində xərçəng kök hüceyrələrinin əhəmiyyətli rolu aktiv olaraq müzakirə edilir və kolorektal adenomaların və kolorektal xərçəngin identifikasiyası üçün səthi hüceyrə markeri olan CD133-ü həssas hesab edir. Bu apardığımız tədqiqat işi də ədəbiyyat və klassik bilgiləri dəstəkləyir (10, 11, 12). Displaziyası olan və olmayan poliplərdə CD133 ekspresiyası arasındakı statistik fərqin olması və CD 133 boyamalarının displaziyası olan xəstələrdə yüksək olması CD 133 markerinin kolorektal xərçəng üçün spesifik olduğunu bir daha təsdiqləyir

Açar sözlər: psevdopolip, displaziya, telomer zədələnmə

ƏDƏBİYYAT

1. Anfrew R., Hongmei N. Epidemiology of colorectal cancer // Int J Mol Epidemiol Genet. 201, v.7, p.105-114.
2. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer // World J Gastroenterol. 2014, v.20, p.16389-97
3. Torre L., Bray F., Siegel R., Ferlay J., et al... Global cancer statistics // CA Cancer L Clin. 2015, v. 65, p.87-108
4. Corley D., Jensen C., Marks A., Zhao W., et al... Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death // N England J Med. 2014, v.370, p.1298-1306.
5. Laass M., Rogegenbuck D., Conrad K. Diagnosis and classification of Crohns disease // Autoimmun Rev 2014, v.13. p.467-471
6. Zauber A., Winawer S. Initial management and follow-up surveillance of patients with colorectal adenomas // Gastroenterol Clin North Am 1997; v.26, p.85-101
7. Kazama S., Kishikawa J., Kiyomatsu T., Kawai K., et al. Expression of the stem cell marker CD133 is related to tumor development in colorectal carcinogenesis / Division of Surgical Oncology, Department of Surgery, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan
8. Nishimura S, Wakabayashi N, Toyoda K, Kashima K, Mitsufoji S. Expression of Musashi-1 in human normal colon crypt cells: a possible stem cell marker of human colon epithelium. // Dig Dis Sci 2003, v.48, p.1523-9
9. Silinsky J, Grimes C, Driscoll T, Green H, et al. CD 133+ and CXCR4+ colon cancer cells as a marker for lymph node metastasis. // J Surg Res. 2013, v.185, p.113-8.
10. Avunduk A, Avunduk M, Pazarli H, Oguz V, et al. Immunohistochemical analysis of orbital connective tissue specimens of patients with active Graves ophthalmopathy. // Curr Eye Res. 2005, v.30, p.631-8.
11. Kazama S, Kishikawa J, Kiyomatsu T, Kawai K, et al. Expression of the stem cell marker CD133 is related to tumor development in colorectal carcinogenesis. // Asian J Surg. 2017. In Press.
12. Kojima M, Ishii G, Atsumi N, Fujii S, Saito N, Ochiai A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: a clinicopathological study. // Cancer Sci. 2008, v.99, p.1578-83.
13. Li CY, Li BX, Liang Y, Peng RQ, Ding Y, et al. Higher percentage of CD133+ cells is associated with poor prognosis in colon carcinoma patients with stage IIIB. // J Transl Med. 2009, v.7, p.56
14. Brahmi E, Mrabet A, Jouini R, Koubaa W, et al. Immunohistochemistry in the diagnosis of dysplasia in chronic inflammatory bowel disease colorectal polyps. // Arab J Gastroenterol. 2016 v.17, p.121-126.
15. Soly Wang, 1, 2 Zhanjie Liu, 1 Lunshan Wang, 1 and Xiaoren Zhang. NF-κB Signaling Pathway, Inflammation and Colorectal Cancer. // Cell Mol Immunol. 2009, v. 6, p. 327-334.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

Ш.А. Алыев

Национальный центр онкологии, г.Баку

LAPAROSCOPIC SURGERY FOR ENDOMETRIAL CANCER

Sh.Aliyev

A total of 100 patients with endometrial cancer underwent surgery or received combined modality treatment at the National Oncology Centre. Of these patient, 50 (Group I) underwent laparoscopic surgery using Karl Storz laparoscope and 50 (Group II) underwent laparotomy. No significant differences in the age, extent of tumor involvement and the presence of concomitant diseases between groups were found. Grade III obesity was revealed in 14,0 % of Group I patients and in 12,0% of group II patients. The length of surgery and the average intraoperative hemorrhage in Groups I and II were $131 \pm 0,86$ and $95 \pm 0,56$ min; 40,5 (10–300) and 210,3 (80–500) mL, respectively. No intraoperative complications were registered. Postoperative lymphogenic complications (iliac lymphocystis, lymphorrhea and lymphangiectatic edema) were observed in 36 % and 64 % of patients in groups I and II, respectively. Thromboembolic complications occurred only in group II patients, in 4 % of cases. The average number of the removed right and left pelvic lymph nodes was 9,8 and 11,2 in group I and 9,2 and 10,2 in group II, respectively. Physical activity of patients on day 1 after surgery was registered more often after laparoscopic surgery (84 % of patients) than after laparotomy (48 % of patients). Accordingly, videoendoscopic technologies allow the adequate extent of radical surgery to be performed in endometrial cancer patients irrespective of the age and the presence of concomitant disease. Laparoscopic approach provides minimum surgical trauma and leads to less frequent wound complications and favorable postoperative period.

Key words: Endometrial cancer, laparoscopic surgery, pelvic lymphadenectomy

В Азербайджане рак тела матки занимает 5-ое место среди злокачественных новообразований у женщин и составляет 5,5%. Наиболее часто встречается в возрасте 65-69 лет и стандартизированный показатель на 100000 женщин равен 68,7.

Рак эндометрия (РЭ) занимает 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний в странах Европы и Северной Америки. Ежегодно в мире регистрируется более 140000 новых случаев заболевания [1, 2]. В России ежегодно РЭ заболевают 16000 женщин. В 75 % случаев рак тела матки (РТМ) выявляется у женщин в пери- и постменопаузе – старше 55 лет [3]. К факторам риска развития РЭ относят гиперэстрогению (раннее менархе, поздняя менопауза, бесплодие), нарушение липидного и углеводного обмена (сахарный диабет, ожирение).

Объем хирургического вмешательства при РЭ I стадии колеблется от простой пангистерэктомии (по классификации Piver – тип I) до радикальной пангистерэктомии с тазовой и/или парааортальной лимфаденэктомией (по классификации Piver – тип II–III). До настоящего времени остается дискуссионной необходимость выполнения адьювантной лимфаденэктомии при РТМ I стадии [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Эта полемика вызвана низкой частотой выявления метастазов – в 5–18% и высоким риском развития лимфокиста и лимфостаза [5]. По данным ряда авторов, при ре-

шении вопроса о выполнении тазовой лимфаденэктомии важным является выделение групп больных с высоким и промежуточным риском развития рецидива, включающих опухолевую инвазию миометрия более 50 % любой дифференцировки опухоли, а также низко- и недифференцированные гистологические формы независимо от глубины инвазии [10, 9, 11]. В настоящее время нет недостатка в публикациях об опыте отдельных зарубежных клиник по выполнению лапароскопических операций больным раком эндометрия как влагалищных гистерэктомий с лапароскопическим удалением лимфатических узлов, так и тотальных лапароскопических гистерэктомий [12, 13, 14, 15]. Все авторы отмечают преимущества лапароскопической технологии в виде минимальной интраоперационной кровопотери, ранней послеоперационной динамической активности, сокращения сроков госпитализации [16, 17, 11].

Материал и методы: Объектом исследования стала группа из 100 больных РЭ, находившихся в клинике Национального Центра Онкологии., которые были подвергнуты хирургическим вмешательствам, выполнявшимся лапароскопическим и традиционным лапаротомным доступами. В комплекс предоперационного клинко-диагностического обследования входили общеклинические анализы, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная

Табл 1. Распределение больных РЭ в зависимости от объема хирургического лечения

Объем операции	Экстирпация матки с придатками	Экстирпация матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией
1-я группа (n=50)	18 (36%)	30 (60%)
2-я группа (n=50)	24 (48%)	26 (52%)

Табл 2. Распределение больных РЭ по стадиям заболевания

Группы	IA (T1aNx(0)M0)	IB (T1bNx(0)M)	IIIA (T3aN0M0)	IIIC1(T1bN1M0)
1-я группа (n=50)	35 (70%)	13 (26%)	----	2 (4%)
2-я группа (n=50)	33 (66%)	15 (30%)	1 (2%)	1 (2%)

томография органов малого таза с оценкой миометральной инвазии опухолевого процесса, поражения тазовых лимфатических узлов, гистологическое исследование материала, полученного при раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала. Таким образом, формулировались показания к выполнению тазовой лимфаденэктомии, включающие наличие ультразвуковых, рентгенологических признаков глубокого поражения миометрия (>50 %) и сниженной дифференцировки опухолевого процесса (G2,G3). Операции проводились под эндотрахеальным наркозом в положении Тренделенбурга с использованием 4 троакаров видеозендоскопической установки фирмы «Karl Storz».

Результаты и обсуждение. Хирургическое лечение в 1-й группе (n=50) в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками было выполнено 20 (40 %) больным, из них 2 пациенткам с билатеральным сохранением придатков, экстирпации матки с придатками и тазовой лимфаденэктомией – 30 (60 %) больным. Во 2-й группе (n=50) данные показатели при аналогично выполненных объемах хирургического лечения с использованием традиционного лапаротомного доступа составили 48 и 52 % соответственно (табл. 1).

Стадирование РТМ осуществлялось согласно классификации FIGO, 2009 и классификации TNM (шестое издание, 2003) (табл. 2). У большинства больных выявлена IA стадия заболевания: 35 (70%) – в 1-й группе и 33 (66%) % – во 2-й группе. При этом в 1-й группе IB и IIIC стадии составили 26 % и 4 %, во 2-й – 30 % и 2 % соответственно, и у 1 (2%) пациентки выявлена IIIA стадия заболевания. У всех пациенток диагностирована эндометриоидная аденокарцинома эндометрия.

Возраст больных РТМ в 1-й группе варьировал от 33 до 76 лет, средний возраст составил $57,3 \pm 1,5$ года, во 2-й группе – от 42 до 80 лет, средний возраст – $60,2 \pm 1,4$ года (табл. 3). Большинство больных РЭ (88,5 %), подвергавшихся хирургическому или комбинированному лечению, находились в перименопаузе, 11 % пациенток были моложе 50 лет. Из табл. 3 видно, что 89 % пролеченных больных имели повышенную массу тела, при этом удельный вес в обеих группах приходился на ожирение I сте-

пени – 34,0 % и 36,0 % соответственно. Ожирение III степени у 14,0 % пациенток 1-й группы не явилось противопоказанием для выполнения лапароскопических операций, во 2-й группе ожирение III ст. диагностировано в 12 % случаев. Также обе группы больных оказались статистически сопоставимы по сопутствующим заболеваниям. Миома матки как фактор, определяющий наличие противопоказаний для лапароскопического доступа, была выявлена в 56 % и 78 % случаев в 1-й и 2-й группах, в том числе перешеечная форма миомы матки – у 9 и 6 пациенток соответственно.

Однако следует учитывать тот факт, что размер миомы матки более 5 см, в значение которого входит и увеличение тела матки до 10 и более недель беременности, является противопоказанием для выполнения лапароскопической гистерэктомии при наличии опухолевого процесса. Общая длительность операций в 1-й группе составила $131 \pm 0,86$ мин, тогда как при операциях, выполнявшихся лапаротомным доступом, – $95 \pm 0,56$ мин. Средняя длительность тазовых лимфаденэктомий справа и слева во 2-й группе составила $28 \pm 0,32$ и $25 \pm 0,23$ мин, по сравнению с аналогичными показателями в 1-й группе у больных, оперированных из лапароскопического доступа, – $42 \pm 0,82$ и $50 \pm 0,43$ мин соответственно. Средняя интраоперационная кровопотеря в 1-й группе составила 40,5 (10–300) мл, что значительно меньше, чем во 2-й группе, – 210,3 (80–500) мл. Данное обстоятельство позволило не проводить гемотрансфузий во всех случаях лапароскопических вмешательств. У 4 % больных, которым было выполнено хирургическое лечение лапаротомным доступом, в раннем послеоперационном периоде возникли тромбоэмболические осложнения, при этом у 1 пациентки с 3 сут после вмешательства зафиксировано развитие инфаркт миокарда. В 1-й группе отсутствовали серьезные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, отмечалось появление удовлетворительной перистальтики кишечника на 1-е сут послеоперационного периода. Тогда как во 2-й группе в 6 % случаев развился парез кишечника, что у 2 больных на 6-е сут послеоперационного периода привело к частичной кишечной непроходимости. Осложнения успешно купированы консерва-

Табл 3. Распределение больных РЭ в сравниваемых группах с учетом возрастных, роста-весовых показателей, сопутствующих заболеваний

Физические показатели, сопутствующие заболевания	Первая группа (n=50)	Вторая группа (n=50)
Средний возраст, лет	57,3 ± 1,5	60,2 ± 1,4
Средний ИМТ Кетле, кг/м ²	33,6 ± 0,80	33,9 ± 0,62
Норма (18,5–24,9)	5	6
Избыток массы тела (25,0–29,9)	13	11
Ожирение I степени (30,0–34,9)	17	18
Ожирение II степени (35,0–39,9)	8	9
Ожирение III степени (>40,0)	7	6
Гипертоническая болезнь	37	40
Аритмии	9	12
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	8	11
Тромбоэмболии	3	3
Бронхиальная астма. ХОБЛ. Хронический бронхит	6	11
Сахарный диабет 2-го типа	12	17
Рак молочной железы	5	3
Миома матки	28	39
в т.ч. < 5,0 см	19	28
> 5,0 см	9	11

Табл 4. Характеристика лимфогенных осложнений у больных РЭ с тазовой лимфаденэктомией

Группы больных	лимфоциты справа		лимфоциты слева		Лимфорей	
	≥5см	<5см	≥5см	<5см	По дренажу	Через влагалище
1-я группа (n =18)	3	1	2	1	4	2
2-я группа (n=32)	7	2	5	2	7	1

тивно. Со стороны послеоперационной раны наблюдались осложнения в виде сером у 7 пациенток 2-й группы. Лимфогенные осложнения (подвздошные лимфоциты, лимфорей, лимфангиоэктатический отек) наблюдались в 36 % и 64 % случаев от числа выполненных тазовых лимфаденэктомий в 1-й и 2-й группах соответственно (табл. 4). Среднее число удаленных тазовых лимфатических узлов справа и слева составило 9,8–11,2 и 9,2–10,2 в 1-й и 2-й группах соответственно, что характеризует качество лапароскопической тазовой лимфаденэктомии.

Ранняя активность в 1-е сут послеоперационного периода в большем числе случаев (84 %) наблюдалась у больных, оперированных из лапароскопического доступа, в сравнении с пациентками 2-й группы (48 %).

Основной удельный вес в комбинированном лечении больных РЭ 1-й и 2-й групп пришелся на проведение адьювантной брахитерапии – 64 % и 72 % соответственно. Отсрочек и осложнений в проведении лучевой терапии у больных 1-й группы не было, напротив, у пациенток, пролеченных с использованием лапаротомного доступа, наблюдался отсроченный период до начала облучения сроком до 3–4 нед, из-за развития осложнений со стороны послеоперационной раны (серомы, гематомы) и тромбоэмболических состояний.

Заключение. Выполненные в Национальном Центре Онкологии видеондоскопические операции у 50 больных раком эндометрия позволяют подтвер-

дить тот факт, что лапароскопическая технология является современным методом хирургического лечения данной патологии. Его использование позволяет с минимальной травматизацией для больной адекватно выполнить стадирование заболевания, при необходимости расширить объем вмешательства, избежать интраоперационных осложнений. Минимальны ограничения в применении этой методики у любой возрастной категории больных, страдающих ожирением различной степени, сахарным диабетом в стадии компенсации и субкомпенсации, патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Данная технология отличается качественной лимфаденэктомией, сопоставимой с тазовой лимфаденэктомией «открытым» доступом, о чем свидетельствует количество удаленных тазовых лимфатических узлов с минимальной интраоперационной кровопотерей. Ранняя активность, быстрая нормализация функции кишечника, минимальное количество послеоперационных осложнений способствуют сокращению длительности реабилитации и улучшению качества жизни пациенток. Лапароскопическая технология в лечении больных раком эндометрия не только не исключает, но и позволяет более качественно сформулировать показания к адьювантной лучевой терапии, сокращая сроки между этапами комбинированного лечения.

Ключевые слова: Рак эндометрия, тазовая лимфаденэктомия, лапароскопия

LİTERATUYA

1. De Angelis R., Francisci S., Baili P. et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data, standardisation, quality control and methods of statistical analysis // *Eur. J. Cancer*. 2009. v. 45 . p.909-930
2. Parkin D., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA: Cancer J. Clin.* 2005. v. 55 . p. 74–108.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer statistics, 2008 // *Cancer J. Clin.* 2008. v. 58 . p. 71–96.
4. Chi D., Barakat R., Palayekar M. et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. v. 18 . p. 269–273.
5. Cragun J., Havrilesky L., Calingaert B. et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. v. 23 . p. 3668–3675.
6. Kitchener H., Swart A., Qian Q. et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study // *Lancet*. 2009. v. 373. p. 125–136.
7. Mariani A., Webb M., Galli L., Podratz K.C. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2000. v. 76 . p. 348–356.
8. Panici P., Basile S., Maneschi F. et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial // *J. Natl. Cancer Instit.* 2008. v. 100 . p. 1707–1716.
9. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M. et al. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // *Lancet*. 2010. v. 375. p. 1165–1172.
10. Querleu D., Ferron G., Rafii A. et al. Pelvic lymph node dissection via a lateral extraperitoneal approach: Description of a technique // *Gynecol. Oncol.* 2008. v. 109 . p. 81–85.
11. Willis S., Barton D., Ind T.E. Laparoscopic hysterectomy with or without pelvic lymphadenectomy or sampling in a high-risk series of patients with endometrial cancer // *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2006. v. 2. p. 3–28.
12. Fram K. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in stage I endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2002. v. 12 . p. 57–61.
13. Kalogiannidis I., Lambrechts S., Amant F. et al. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy compared with abdominal hysterectomy in clinical stage I endometrial cancer: safety, recurrence and long-term outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. v. 196 . p. 248-256
14. Lin F., Zhang Q., Zheng F. et al. Laparoscopically assisted versus open surgery for endometrial cancer – a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. v. 18 . p. 1315 –1325.
15. Targarona E., Gracia E., Rodriguez M. et al. Hand-assisted laparoscopic surgery // *Arch. Surg.* 2003. v. 138 . p. 133–141.
16. Nezhat F., Yadav J., Rahaman J. et al. Analysis of survival after laparoscopic management of endometrial cancer // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008. v. 15 . p. 181–187.
17. Obermair A., Manolitsas T., Leung Y. et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for obese women with endometrial cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2005. v. 15 . p. 319 – 324.

HƏQIQİ POLİSİTEMIYANIN LATENT FORMASININ DİAQNOSTİKASINA DAİR

A.Ə.Kərimov, F.T.Xəlilova

B.Eyvazov ad.ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu, Bakı ş.

TO THE MATTER ON DIAGNOSIS OF THE LATENT POLYCYTHEMIA VERA

A.Kerimov, F.Khalilova

In recent years, among clinical forms of polycythemia vera (PV), along with the classical form and transformation to myelofibrosis, a latent (masked) form of the disease is also identified. The results of our preliminary retrospective study have shown that some patients with PV diagnosis require revision of their previous diagnosis. It is important to establish the latent PV at the early stage of diagnosis, as patients have a high risk of thrombohemorrhagic complications. It is necessary to clarify the recommendations on the treatment tactics of patients of different age groups with latent PV, to optimize treatment and evaluate the overall survival of patients with this form of the disease.

Key words: polycythemia vera, latent form, retrospectively evaluated diagnosis.

Həqiqi polisitemiya (HP) Ph-neqativ mieloproliferativ neoplaziyalar içərisində ən tez rast gəlinən nozoloji formadır [1,2]. Son zamanlar HP klinik formaları arasında, klassik və mielofibroza keçidlə yanaşı latent (maskalanmış) forması da ayırd edilir. Latent HP kliniki çox heterogendir və uzunmüddət gizli (prodromal) gedişatə malik ola bilər və ya çox sürətli mielofibroza transformasiyalı trombositozla özünü biruzə verə bilər. Latent HP-in vaxtında diaqnostikası birinci növbədə ona görə vacibdir ki, bu xəstələr trombotik fəsadların yüksək riski altındadır. Latent HP-lı xəstələrdə trombozlara, klassik HP və essensial trombositemiya ilə müqayisədə daha çox rast gəlinir. Bundan əlavə, ədəbiyyatdakı son məlumatlara görə, HP-nın latent forması çox aqressiv keçə bilər, nəticədə isə xəstəlik sürətlə progressiya edir, postpolisitemik mielofibroz yaranır, kəskin leykoza transformasiya qeyd olunur və ümumi yaşam aşağı enir [3].

DST klassifikasiyasına əsasən (2008), HP diaqnozu bir sıra kiçik və böyük kriteriyalar əsasında qoyulur. Böyük kriteriyalara hemoqlobinin 185 q/l-ən (kişilərdə) və 165 q/l-ən çox (qadınlarda) olması və ya sirkulə edən eritrositlərin həcmnin artmasının digər sübutları (RCV), JAK 2 mutasiyasının mövcudluğu və ya hemopoezin klonallığının digər sübutları aid edilir. Kiçik kriteriyalara isə-sümük iliyində 3 şaxəli mieloproliferasiya, eritropoetin subnormal səviyyəsi və endogen eritroid koloniyaların mühitdə artmasını aid etmək olar. Diaqnozun təsdiqi üçün iki böyük və bir kiçik və ya 1-ci böyük və iki kiçik kriteriyanın olması lazımdır. RCV-ni daha düzgün və maksimal dəqiq qiymətləndirən sirkulə edən eritrositlərin çəkisidir (RCM). RCM təyini ilk dəfə olaraq HP-nı araşdıran qrup-PVSG (Polycythemia Vera Study Group) tərəfindən əvvəlcə klinik araşdırmalar üçün, sonradan isə HP-nın diaqnostikasında istifadə üçün

tövsiyyə olunub [4]. PVSG-dan fərqli olaraq Britaniyanın Hematologiya standartları üzrə komitəsinin kriteriyalarında (BCSH-British Committee for Standards in Haematology) HP-nın diaqnostikasında 2 əsas göstəricinin istifadəsi məsləhət görülür-hematokrit (kişilər üçün Hct > 0.52, qadınlar üçün -Hct>0.48) və JAK2 mutasiyası. Hematokritin bu göstəricilərinin, həmçinin hemoqlobin səviyyəsinin sərhəd həddə olması zamanı da, HP-in diaqnostikasında istifadəsi məsləhət görülür [5,6].

Eyni zamanda diaqnostik kriteriyalar arasında trepanobiopsiya zamanı əldə olunan materialın histoloji təhlilinin vacibliyini əks etdirən göstəriş yoxdur. Klassifikasiyanın yeni redaksiyasına (2016) bir sıra dəyişikliklər etmək tövsiyyə olunur. Bunlara Hb və Ht göstəricilərinin səviyyəsinin endirilməsi, böyük kriteriyalara HP-in sümük iliyin trepanobiopsiyası zamanı qeyd olunan histoloji əlamətlərinin daxil edilməsi, kiçik kriteriyaların sayını azaldılması aiddir. Hemoqlobin və hematokritin səviyyəsinin yüksək olması zamanı trepanobiopsiyanın aparılmaması mümkündür (məsələn, hal hazırda istifadə olunan 2008-ci ilin klassifikasiyasında tövsiyyə olunan hemoqlobin səviyyəsi) [7]. Beləliklə, DST 2008-ci ilin klassifikasiyasına daxil olan HP-nın diaqnostik kriteriyaları yüksək spesifikliyə, lakin aşağı həssaslığa malikdirlər və yenidən baxılmaq ehtiyacındadırlar. Görünür BCSH kriteriyaları HP diaqnostikasında daha spesifikdir, nəyinki 2008-ci ilin DST-in kriteriyaları [8,9].

Hal hazırda latent HP diaqnozu DST kriteriyaları əsasında qoyulur və bu zaman dinamikada klinik-laborator göstəricilər qeydə alınır. Lakin bir sıra xəstədə JAK2V617F mutasiyasının olması, HP-da sümük iliyinin trepanobiopsiyası zamanı qeyd olunan mənzərənin (üçşaxəli hiperplaziya-panmieloz) olmasına baxmayaraq, bəzi laborator göstəriciləri (hemoqlobi-

nin səviyyəsi, hematokrit) DST-in kriteriyaları ilə uyğunlaşmır. Latent polisitemiyanın diaqnostikası zamanı bəzi çətinliklərə rast gəlinir, çünki xəstəlik mülayim eritrositlərlə və splenomeqaliyasız keçir, xəstələrin üçdə birində isə leykositoz və trombositoz qeyd olunur [10,11]. Digər məlumatlara görə, latent HP-ya klassik HP ilə müqayisədə kişi cinsindən olan xəstələrdə daha çox rast gəlinir, trombositozun səviyyəsi daha yüksək olur, leykositlərin səviyyəsi daha az olur, JAK2V617F mutasiyasının allel yüklənməsi daha aşağı olur [12]. Latent polisitemiyanın differensial diaqnostikası klassik Ph-negativ MPN qrupunda bütün nozoloji formalarla aparılır. Sonradan retrospektiv analiz nəticəsində, HP diaqnozuna dəyişiklik edilə bilər. Bəzən essensial trombositemiya və ilkin mielofibrozu ilə təkrari differensiasiyaya ehtiyac duyulur, «klassik HP» isə «latent HP» kimi qiymətləndirilir. Bəzi tədqiqatlar isə latent HP-ni xəstəliyin ayrı nozoloji forması kimi qəbul edilməsini təklif edir [13].

Göründüyü kimi, HP-lı xəstələrin diaqnozunun müasir baxışların nəzərə alınması ilə yenidən araşdırılmasının aktuallığı şübhə yaratmır. Bizim tərəfimizdən latent HP-in kliniki xüsusiyyətlərini ayırdan və onu HP diaqnozu ilə olan xəstələrin ayrıca forması kimi dəyərləndirən axtarıcı tədqiqatlar aparılıb. Bütün xəstələr 2011-ci ildən 2016-cı ilədək ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunda ambulator və/və ya stasionar qeydiyyatda olub. Ümumilikdə 167 xəstə HP diaqnozu ilə nəzarətdədir, onlardan 91 kişi, 76 qadındır. Xəstələrin 65%-nin yaşı 60-dan yuxarı, 35%-nin isə 60-dan aşağıdır. Bizim ilkin araşdırmalarımızın nəticəsi, HP-lı ilə xəstələrin bir qisminin diaqnozuna retrospektiv baxılmasına və HP latent forması qeyd olunan xəstələrin ayrı qrupda toplanmasına ehtiyac olduğunu göstərmişdir.

Kliniki misal sizin diqqətinizə çatdırırıq.

Xəstə, A.İ., 1975 il təv., Bərdə şəhərində 12.10.15 tarixdə aşağı ətrafların tromboflebiti səbəbindən müayinə olunub. Hemoqrammadakı dəyişikliklər səbəbindən hematoloqun konsultasiyasına göndərilib 02.11.15 tarixdə xəstə EHT İ-nda müayinə olunub. Daxil olarkən şikayətləri pletora (akvagen qaşınma, sifətin hiperemiyası və s.) və sağ aşağı ətrafda varikoz genişlənmə (ayaqda ödem, ağır hissi və s.) ilə əlaqəlidir. Dalaqın ölçüləri 170x83mm, +5 sm qabırğaaltı nahiyədən kənardə əllənir. Laborator müayinələr zamanı: hemoqrammada HGB-150 q/l, RBC-4.8x10¹²/l, PLT-624x10⁹/l, WBC-15.4x10⁹/l, Ht-53.6%. Xəstəyə sümük iliynin trepanobiopsiyası aparılıb və nəticədə 3-şaxəli hiperplaziya aşkarlanıb. Molekulyar-genetik analiz (PZR üsulu ilə) nəticəsində JAK2V617F mutasiyası aşkarlanıb (allel yüklənmə 34.499). Xəstəyə "Həqiqi polisitemiya" diaqnozu qoyulub. 02.11.15-05.10.16 tarixdə xəstə hematoloqun nəzarəti altında ambulator müalicə alıb. HGB -in səviyyəsinin sərhəddə olduğunu nəzərə alaraq flebotomiya (FT) 1-ci sıra müalicə üsulu kimi istifadə olunmayıb. Baxmayaraq ki, debutda HGB-

in səviyyəsi, eritrositlərin sayı o qədər də yüksək deyil, xəstə əzabverici qaşınmadan əziyyət çəkir. Bununla əlaqədar olaraq, xəstəyə bu müddət ərzində etaplı şəkildə və müalicəyə cavabdan asılı olaraq antiaqreqantlar-kurantil, kicik dozada aspirin; H2-histamin blokatorları - cimetidine, suprastine, desloratadine; antidepressant və serotoninin tutulmasının selektiv inhibitoru-paroksetin təyin olunub. Qaşınma vaxtaşırı azalıb, lakin tam aradan qalxmayıb. 2016-cı ilin oktyabr ayından xəstədə ilk dəfə olaraq menometrorragiya qeyd olunub, profuz qanaxmalar müşahidə olunub. Müayinə zamanı-17.11.16- HGB -81q/l, RBC -3.94x10¹²/l, Ht-28.6%, PLT-550x10⁹/l, WBC-12.91x10⁹/l. Xəstənin dediyinə görə əvvəllər belə hal müşahidə olunmayıb. Antiaqreqantların təyini dayandırılıb. Xəstə ginekoloqa müraciət edib və müayinə zamanı sol yumurtalığın kistası aşkarlanıb. Ginekoloq tərəfindən xəstəyə müalicə təyin olunub. 2017-ci ilin mart ayında kistanın reduksiyası qeyd olunub. Bundan sonra təkrari profuz qanaxma halları qeyd olunmayıb. Nəticədə-14.03.17- HGB -90q/l, RBC 5.19x10¹²/l, Ht-32.4%, PLT-425x10⁹/l, WBC-15.47x10⁹/l. Posthemorragik anemiya, HGB və Ht-in kəskin aşağı enməsi nəticəsində xəstənin vəziyyətində mənfi dinamika qeyd olunub, zəiflik, halsızlıq artıb. HGB və Ht səviyyəsinin aşağı olmasına baxmayaraq, qaşınma daha da güclənib. Posthemorragik anemiyani və dəmirdefisitinin qaşınmanı daha da gücləndirdiyini nəzərə alaraq xəstəyə feroterapiya təyin olunub. Feroterapiyadan sonra analiz göstəriciləri 14.08.17- HGB -120 q/l, RBC -6.30x10¹²/l, Ht-41.9%, PLT-578x10⁹/l, WBC-20.55x10⁹/l. Xəstənin orta yaşda olmasını nəzərə alaraq, FT-in HGB və Ht səviyyəsinin aşağı olması səbəbindən mümkünsüz olduğundan, xəstəyə interferoterapiya təyin olunub. İnterferon-alfa ilə 1 aylıq müalicədən sonra hemoqrammada -04.10.17 tarixdə- HGB 122 q/l, RBC -5.98x10¹²/l, Ht-40.6%, PLT-493x10⁹/l, WBC-18.01x10⁹/l. Bu klinik misal onunla maraqlıdır ki, xəstəliyin debutunda xəstənin laborator göstəricilərində dəyişikliklər mülayim və sərhəd səviyyəsində olsa da, klinik olaraq xəstəlik özünü daha güclü biruzə verir (pletora, akvagen qaşıntı, trombotik fəsad və s.). Məhs buna görə, bu hadisəni latent HP aid etmək olar. İlkin olaraq gözləmə taktikası və xəstəliyin mülayim tərzdə müalicəsi nəzərdə tutulsa da, sonrakı izləmə xəstənin həyat keyfiyyətinin əzabverici qaşınma nəticəsində aşağı enməsi müşahidə olunurdu. Məhs buna görə interferoterapiya təyin olundu. Nəticədə müalicədən müsbət effekt alındı, HGB və Ht-in səviyyəsi normallaşdı, pletora simptomları və akvagen qaşınma tam aradan qalxdı, trombosit və leykositlərin sayı aşağı endi. Bu hal bir daha onu təsdiqləyir ki, latent HP zamanı çox vaxt gözləmə taktikası, mülayim terapiya məqsədəuyğun deyil və latent HP zamanı müalicə klassik HP-an fərqli olaraq daha da gücləndirilməlidir.

Göründüyü kimi, yuxarıdakı kliniki misal respublikanın tibb ocaqlarında HGB səviyyəsinin sərhəddə

olduğu zaman dispanser qeydiyyatda olan xəstələrdə HP-in retrospektiv analizinin aparılmasının lazım olduğunu göstərir. HP latent formasını artıq diaqnostika mərhələsində ayırd etmək lazımdır, çünki bu xəstələr trombohemorragik fəsadların yüksək riski altındadır. Latent polisitemiyalı xəstələrin müxtəlif yaş qrupları üzrə müalicə taktikasına dair məsləhətlər dəqiqləşdirilməlidir: aktiv və ya nəzarət altında? Hemoglobinin sərhəd göstəriciləri səviyyəsində olan gənc yaşlı və yanaşı ürək-damar patologiyası olmayan xəstələr trombohemorragik fəsadların yaranmasının aşağı risk qrupuna daxildilər. Bunun nəticəsində bəzən səhvən izləmə taktikası seçilir. Hansı trombozlar yaşdan asılı olaraq üstünlük təşkil edir: venoz və ya arterial? Klassik HP xəstələrin diaqnostikasında müasir səviyyədə yenidən baxılması latent polisitemiyalı xəstələrin aşkar edilməsinə, müalicənin optimallaşdırılmasına və xəstələrin ümumi yaşama göstəricilərinin qiymətləndirilməsinə imkən yaradacaq.

Açar sözlər: həqiqi polisitemiya, latent forma, diaqnoza retrospektiv baxılması.

ƏDƏBİYYAT

1. Silver R., Chow W., Orazi A. et al. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. // *Blood*, 2013, v.122, p.1881–1886.
2. Kovrigina A., Baikov V. Polycythemia Vera: New Diagnostic Concept and Its Types. // *Clinical oncohematology*, 2016, v.9, p.115–122.
3. Thiele J, Kvasnicka H., Diehl V. Initial (latent) polycythaemia vera with thrombocytosis mimicking essential thrombocythemia. // *Acta Haematol.* 2005, v.113, p.213–219.
4. Vardiman J., Thiele J., Arber D. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. // *Blood*, 2009, v.114, p.937–951.
5. Berk P., Wasserman L., Fruchtman S. et al. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the polycythemia vera study group. In: Wasserman LR, Berk PD, Berlin NI, eds. *Polycythemia Vera and the Myeloproliferative Disorders*. Philadelphia: //WB Saunders 1995. pp. 166–94
6. McMullin M., Reilly J., Campbell P. et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. // *Br. J. Haematol.* 2007, v.138. p.821–822.
7. McMullin M., Bareford D., Campbell P. et al. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. // *Br. J. Haematol.* 2005, v.130. p.174–195.
8. Barbui T, Thiele J, Vannucchi A, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. // *Blood Cancer J.*, 2015, v.5, p.337.
9. Subortseva I.N., Kolosheina T.J., Pustovaya E.I. et al. Polycythemia vera: Literature Review and Own Data. // *Clinical oncohematology*, 2015, v.8, p.598–607.
10. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. // *Am. J. Hematol.*, 2014, v.89, p.52–54.
11. Chu D, Cho Y-U, Jang S, et al. Straightforward Identification of Masked Polycythemia Vera Based on Proposed Revision of World Health Organization Diagnostic Criteria for BCR-ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms. // *Ann Lab Med.* 2015, v.35, p.651–653.
12. Lussana F, Carobbio A, Randi ML, et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2014, v. 67, p.541–546.
13. Melikian A., Subortseva I., Kovrigina A. et al., Diagnosis of latent polycythemia vera: A clinician's opinion. // *Terap.Arxiv*, 2016, v. 7, p.25–30.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САРКОМЫ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ В АРАНСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ РЕГИОНЕ АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Д.А.Зейналлы

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF SARCOMA OF BONES AND SOFT TISSUES IN THE ARAN ECONOMIC REGION OF THE REPUBLIC OF AZERBAIJAN

D.Zeynalli

In the structure of morbidity of sarcoma of bones and soft tissues in the Aran economic region of Azerbaijan was noted the relatively low level of morbidity in this nosology, where region-wide indicators of extensiveness and intensity of the disease were 3.1% (men) and 1.3% (women) and 3,0 ‰ (men) and 1.3 ‰ (women), respectively. It was revealed significant variations in prevalence depending on the areas – from 32,9 ‰ in men and 28.4 ‰ – in women to 5,9 ‰ in both men and women. The region-wide standardized incidence rate, regardless of age, was 3,1 ‰ (males) and 1,2 ‰ (females) and the "peak incidence" accounted for the age group of 60-69 years (1,0 ‰) - men and 70 years and over (0,6 ‰) - women. The value of the coefficient of lethality in the whole region was not high - 2,6 % while the region-wide indicator of 5-year survival was 47.2%.

Key words: morbidity, mortality, prevalence, lethality.

Первичные опухоли костей и мягких тканей встречаются сравнительно редко и среди других злокачественных новообразований удельный вес их незначителен, но по тяжести патологии это один из трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии [1,2,3,4,5]. Ежегодно в мире умирают около 3100 больных от данной нозологии, причем в течение первого года – 32,0-34,5% [6,7]. Показатель 5-летней выживаемости в странах Европы составляет 54,2% как у лиц мужского пола, так и у лиц женского пола [8]. По данным литературы, заболеваемость первичными опухолями костей, в среднем, составляет у лиц мужского пола -1,0, у лиц женского пола - 0,6-0,7 на 100.тыс. населения. Аналогичная картина отмечается и при злокачественных новообразованиях саркомы мягких тканей, экстенсивный показатель которых составляет около 1% [9].

Цель исследования. Изучение эпидемиологической ситуации заболеваемости злокачественными новообразованиями опорно-двигательного аппарата в Аранском экономическом регионе Азербайджана.

Материалы и методы исследования. Основой для проведения настоящего исследования послужили данные статистической формы отчетности №7 МЗ Азербайджанской Республики. Для оценки эпидемиологической ситуации в Аранском экономическом районе были использованы рекомендации ВОЗ [10], которые включали в себя нижеследующие показатели: коэффициент экстенсивности (%), интенсивный, стандартизованный и показатель по-

раженности (‰), общий коэффициент смертности (‰), летальность и величина 5-летней выживаемости (%).

Результаты и обсуждение. Выявлено, что общерегиональный показатель экстенсивности заболевания саркомой костей и мягких тканей среди населения в данном регионе составил 3,1% - у мужчин и 1,3%- у женщин. При этом, выявлена неравномерность данного показателя в различных административно-территориальных районах изучаемого региона. Так, наиболее высокий уровень показателя экстенсивности у мужчин был отмечен в Агдашском (9,1%), Биласуварском (7,4%), Бейлаганском (5,4%), Евлахском (4,3%) и Гейчайском (4,2%) районах. Что касается женщин, то здесь высокие показатели коэффициента экстенсивности наблюдаются в Кюрдамирском (5,7%), Сальянском (5,7%) и Агдашском (3,4%) районах. Низкие величины показателя экстенсивности отмечены в Уджарском районе (1,9% - у мужчин и 2,5% - у женщин) и г.Мингечауре (2,3%- у мужчин и 0,8%- у женщин).

При расчете показателя интенсивности заболевания также отмечены колебания данного показателя в изучаемом регионе. Так, наиболее высокие уровни заболеваемости у мужчин отмечены в Кюрдамирском районе (6,9 ‰), Бейлаганском районе (6,1 ‰), Евлахском и Сальянском районах (5,9 ‰), Агдашском (5,6 ‰) и Гейчайском (5,1 ‰) районах, при величине общерегионального показателя - 3,0 ‰. У женщин высокие показатели коэффициента интенсивности наблюдались также

Таблица 1. Показатели экстенсивности и интенсивности заболеваемости саркомой костей и мягких тканей в Аранском экономическом регионе

Административно - территориальное образование	Экстенсивный показатель (%)		Интенсивный показатель (‰)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Кюрдамир	3,8	5,7	6,9	5,3
Нефтчала	1,1	-	2,3	-
Биласувар	7,4	-	3,9	-
Агдаш	9,1	3,4	5,6	1,8
Аджигабул	2,6	-	2,7	-
Бейлаган	5,4	-	6,1	-
Барда	4,0	1,9	3,8	2,6
Евлах	4,3	-	5,9	-
Агджабеди	-	2,5	-	1,6
Уджар	1,9	2,5	2,3	2,3
Имишли	-	2,2	-	1,6
Сальян	3,8	5,7	5,9	4,4
Ширван	2,0	-	2,4	-
Сабирабад	1,1	-	1,1	-
Мингечаур	2,3	0,8	4,0	1,9
Гейчай	4,2	3,0	5,1	3,4
Саатлы	3,2	1,9	3,8	1,9
Регионы	3,1	1,3	3,0	1,3

в Кюрдамирском ($5,3 \text{‰}$), Сальянском ($4,4 \text{‰}$), Гейчайском ($3,4 \text{‰}$) и Бардинском ($2,6 \text{‰}$) районах, при величине общерегионального показателя $-1,3 \text{‰}$. Низкие величины коэффициента интенсивности отмечены в Сабирабадском районе ($1,1 \text{‰}$) –

отмечались в Сальянском районе, величина показателя которого составила $5,9 \text{‰}$ как у мужчин, так и у женщин, при величине общерегионального показателя – $15,5 \text{‰}$ и $12,0 \text{‰}$ соответственно (рис.1).

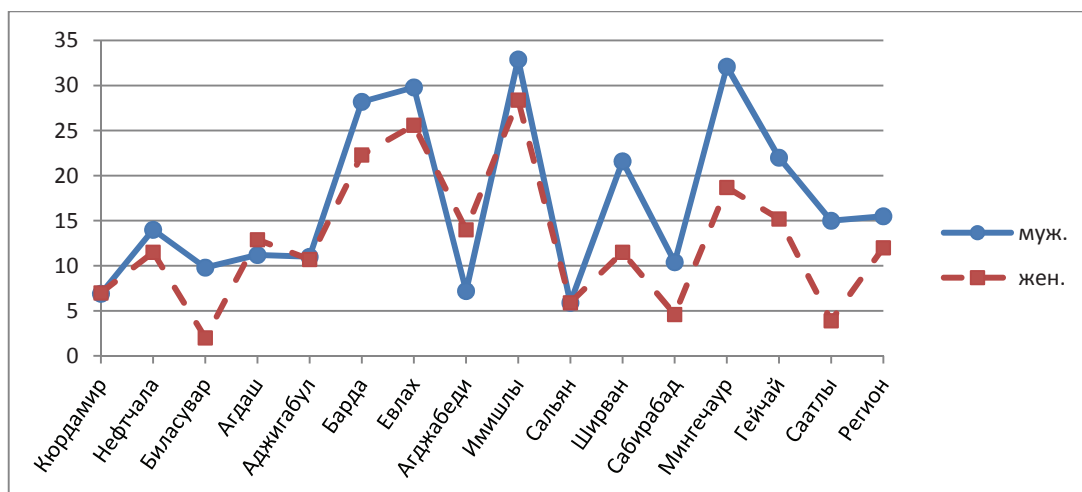


Рис. 1. Показатель пораженности саркомой костей и мягких тканей в различных административно-территориальных районах Аранского экономического региона республики

у мужчин и Имишлинском и Агджабединском районах ($1,6 \text{‰}$) – у женщин (табл.1).

Несколько иная картина была отмечена при расчете показателя пораженности (рис.1). Так, наиболее высокий уровень был выявлен в Имишлинском районе, где величина данного показателя составила $32,9 \text{‰}$ у мужчин и $28,4 \text{‰}$ – у женщин, а наиболее низкие показатели коэффициента пораженности

В результате проведенных исследований установлены высокие уровни смертности в ряде административных образований региона. Так, наиболее высокий коэффициент смертности наблюдался у лиц мужского пола в Сабирабадском районе $-10,4 \text{‰}$ у мужчин и $3,5 \text{‰}$ – у женщин, что значительно превышало общерегиональный показатель ($2,0 \text{‰}$ – у мужчин и $1,0 \text{‰}$ – у женщин). Наиболее низкие

Таблица 2. Стандартизованный показатель заболеваемости саркомой костей и мягких тканей в Аранском экономическом регионе Азербайджанской Республики

Возраст	Численность населения		Интенсивный показатель (°/0000)		Средний стандарт		Стандартиз. показатель (°/0000)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
0-17	285990	258259	0,7	0,4	300610	26928,6	0,2	0,1
18-29	224628	221229	2,2	0,4	23611,1	23067,5	0,5	0,09
30-39	138626	139006	0,7	0,7	14571,3	14494,1	0,1	0,1
40-49	126529	132889	2,4	1,5	13299,7	13856,3	0,3	0,2
50-59	109616	119218	5,5	-	11522,0	12430,8	0,6	-
60-69	37151	44448	26,9	2,2	3905,0	4634,6	1,0	0,1
70 и более	28524	42660	10,5	14,1	4029,9	4588,1	0,4	0,6
Регион	951364	959050	3,1	1,2	100000	100000	3,1	1,2

показатели смертности выявлены в Агджабединском районе - 1,4 °/0000 - у мужчин и 1,6 °/0000 - у женщин.

Величина коэффициента летальности в целом по региону оказалась достаточно низкой – 2,6 %, что свидетельствует о низкой эффективности профилактических осмотров.

Расчет показателя 5-летней выживаемости выявил достаточно высокие его уровни в ряде административных районов, величина которой варьировала в диапазоне 20,0-97,4%, при величине общерегионального показателя - 47,2%..

Были рассчитаны величины стандартизованного показателя заболеваемости данной нозологии в изучаемом регионе (табл.2).

Как видно из табл.2, наиболее низкая величина стандартизованного показателя (0,1 °/0000 - у мужчин и 0,1°/0000 - у женщин) приходится на возрастную группу 30-39 лет. В остальных возрастных группах отмечается рост заболеваемости, наибольшая величина которой приходится у мужчин на возрастную группу 60-69 лет(1,0 °/0000), у женщин- на возрастную группу 70 лет и более (0,6 °/0000). При этом, общерегиональный стандартизованный показатель заболеваемости составил 3,1 °/0000 – у мужчин и 1,2 °/0000 – у женщин (независимо от возраста).

Выводы: 1)Общерегиональный показатель экстенсивности заболеваемости саркомой костей и мягких тканей среди населения в Аранском экономическом регионе составил 3,1% - у мужчин и 1,3%- у женщин; 2) Величина заболеваемости саркомой костей и мягких в изучаемом регионе относительно невысока, интенсивный показатель которой составил у лиц мужского пола- 3,0 °/0000, у лиц женского пола - 1,3 °/0000; 3) Величина общерегионального показателя пораженности составила 15,5 °/0000 у мужчин и 12,0 °/0000 у женщин; 4) Показатель общего коэффициента смертности был более высок у лиц мужского пола - 2,00/0000, в сравнении с лицами женского пола- 1,0 °/0000; 5) Величина коэффициента летально-

сти в целом по региону оказалась невысока – 2,6 %, при этом общерегиональный показатель 5-летней выживаемости составил 47,2%; 6) «Пик заболеваемости» по величине стандартизованного показателя приходится у мужчин на возрастную группу 60-69 лет (1,0 °/0000), у женщин- на возрастную группу 70 лет и более (0,6 °/0000). При этом, общерегиональный стандартизованный показатель заболеваемости составил 3,1 °/0000 – у мужчин и 1,2 °/0000 – у женщин (независимо от возраста).

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, пораженность, летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирасланов А.Т., Казиев А.Ю. /Опухоли костей, «Тэбиб», ИПО «Энциклопедия Азербайджана», 1997, 480 с.
2. Казиев А.Ю. Эпидемиология, медицинские, демографические и социально-экономические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджане./ Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Баку, 2005, 412 с.
3. Зацепин С.Т./ Костная патология взрослых: Руководство для врачей.-М.Медицина, 2001,640 с.
4. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. /Адекватная хирургия опухолей конечностей.М.: Реальное время, 2001, 168 с.
5. Махсон А.Н. Реконструктивная и пластическая хирургия в ортопедии онкологии //Вестник травматологии, ортопедии.-1998.№1 с.17-20.
6. В.И.Ковалев,В.А.Стрыков .Сравнительный анализ качества жизни детей с остеогенной саркомой длинных трубчатых костей в зависимости от вида органосохраняющего хирургического лечения . А.Аннамухамедов, Д.Х.Ходжамуратов и др Сохранные операции при опухолях скелета /Матер.III съезда онкологов и радиологов СНГ,Минск, 2004,ч.2,с.266-267.
7. Мерабишвили В.И. Индексные оценки деятельности онкологической службы/ Онкологическая статистика (традиционные методы,новые информационные технологии). Руковод. для врачей, ч.1,СПб, 2011,с.125-138.
8. С.З.Фрадкин,Э.А.Жаврид и др Пути повышения эффективности лечения злокачественных опухолей костей./Матер.I съезда онкологов стран СНГ,Москва,1996,ч.2,с.417.
9. Поддубный И.В. /Онкология.М. «МЕДпресс-информ», М., 2009, 768 с.
10. Биглхол Р., Бонита Р., Кьельстрем Т. /Основы эпидемиологии. ВОЗ,Женева, 1994. с. 17-42.

ANEMİYA İLƏ MÜŞAYİƏT OLUNAN HOCKİN VƏ QEYRİ-HOCKİN LİMFOMALI XƏSTƏLƏRDƏ HEMATOLOJİ GÖSTƏRİCİLƏRİN VƏ DƏMİR METABOLİZMİ MARKERLƏRİNİN DİAQNOSTİK DƏYƏRİ

*N.T. Həsənova, A.Y. Qaziyev
Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı ş.*

DIAGNOSTIC VALUE OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND MARKERS OF IRON METABOLISM IN ANEMIA PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA AND NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

N. Gasanova, A. Gaziyev

The article contains data on the results of studies conducted to study the pathogenetic mechanisms of anemia syndrome in patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas. Hematological parameters (HGB, RBC, PLT) and the concentration of iron metabolism proteins (ferritin, transferrin, erythropoietin) were determined in 18 patients with Hodgkin's lymphoma (LH) and 21 patients with non-Hodgkin's lymphomas (NHL). During the studies conducted before the treatment was found in patients with LH and NHL, with a decrease in the number of erythrocytes and HGB concentration, an increase in the concentration of ferritin and erythropoietin, a decrease in the transferrin concentration.

Key words: Hodgkin's lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, hematologic indices, anemia, ferritin, transferrin, erythropoietin.

Anemiya onkoloji xəstələrin əksəriyyətində aşkar edilən əsas simptomlardan biri olub, qanın vahid həcmində hemoqlobinin (HGB) qatılığının, eritrositlərin sayının və hematokritin azalması ilə xarakterizə edilir. Hemoqlobinin səviyyəsindən asılı olaraq anemiyanın 3 ağırlıq dərəcəsi ayırd edilir: I – yüngül (HGB – 90-120 q/l), II – orta (HGB – 70-90 q/l), III – ağır (HGB <70 q/l) [2].

Bədxassəli proseslər zamanı anemiyanın yaranması şiş toxumasının oksigenlə təchizatının pisləşməsinə (hipoksiyaya) səbəb olur. Hipoksiya angiogenezi və hüceyrələrinin proliferasiyasını aktivləşdirərək, şişin nəzarətdən çıxmasını (avtonomluğunu) təmin edir və eyni zamanda onun kimya və süa terapiyasına qarşı rezistentliyini artıraraq xəstələrin sağ qalma göstəricilərinə neqativ təsir göstərir [3,4,5].

Onkoloji xəstələrdə anemiya bədxassəli prosesin inkişafı ilə əlaqədar müstəqil olaraq və ya aparılan kimyəvi və şua terapiyasının nəticəsi kimi yaranır. Avropada ECAS (European Cancer Anaemia Survey) tərəfindən 15 000-dən çox onkoloji xəstə üzərində aparılan tədqiqatlarda 39% xəstələrdə şiş prosesinin anemiya ilə müşayiət olunduğu müəyyən edilmişdir. 35% hallarda anemiya diaqnoz qoyulduğu anda, 48% hallarda – stabilizasiya və residiv zamanı, 31% hallarda isə remissiya dövründə aşkar olunur. Bu tədqiqatların nəticələrinə əsasən, şua müalicəsi fonunda yaranan anemiyanın rastgəlmə tezliyi 28%, kimyaterapiya fonunda isə 50% təşkil edir [6,7].

Qeyd etmək lazımdır ki, reproduktiv sistemin törəmələri olan qadınlarda anemiyanın rastgəlmə tezli-

yi daha yüksək olub 81% təşkil edir, 2-ci yerdə 77%-lə ağciyər xərçəngi, sonra isə 73%-lə limfoproliferativ şişlər (leykozlar, Hockin və qeyri-Hockin limfomalar və s.) gəlir [7].

Limfoproliferativ xəstəliklər zamanı anemiya müxtəlif səbəblərdən (dəmirin və vitaminlərin çatışmazlığı, sümük iliynin şiş infiltrasiyası, hemoliz, sitostatiklərin təsiri və s.) yaranır (1). Lakin bir çox hallarda xəstədə anemiyaya səbəb olacaq belə amillər aşkarlanmır və qanazlığının yaranması proiltihab sitokinlərinin eritrositlərin əmələgəlməsinə və dəmir mübadiləsinə təsiri ilə əlaqələndirilir [3,8,9].

Tədqiqat işinin məqsədi Hockin və qeyri-Hockin limfomalarını müşayiət edən anemiya zamanı bəzi hematoloji göstəricilərin və dəmir mübadiləsi markerlərinin diaqnostik dəyərinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Material və metodlar. Tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında müayinə və müalicə olunan 29 xəstə (14 Hockin limfoması və 15 qeyri-Hockin limfomaları olan xəstələr) cəlb edilmişdir. Xəstələrdən 13 nəfəri 17-45 yaş arasında (orta yaş 31,4±1,4 il) qadın, 16 nəfəri 27-63 yaş arasında (orta yaş 38,0±1,8 il) kişi olmuşdur. Kontrol qrupu 17 praktik sağlam şəxs təşkil etmişdir.

Tədqiqata daxil olan bütün xəstələrdə hematoloji və biokimyəvi göstəricilərinin təyini müalicə tədbirlərindən öncə aparılmışdır.

Qanın klinik müayinəsinə aid 18 parametrlə MYTHIC-18 (Polşa) hematoloji analizatoru vasitəsilə təyin edilmişdir. Bu zaman eritrositlərin (RBC) və trombositlərin (PLT) sayı, hemoqlobinin qatılığı (HGB),

Cədvəl 1. Hockin və qeyri-Hockin limfomalı xəstələrdə hematoloji göstəricilər

Qruplar Göstəricilər	Kontrol n=17	Xockin limfoması n=14	Qeyri-Xockin limfomalar n=15
RBC, 10 ¹² /l	4,22±0,08 (3,8-4,9)	2,65±0,19 *** (1,7-3,7)	2,73±0,09*** (2,1-3,3)
HGB, q/l	136,2±2,4 (120-155)	75,4±6,8 *** (35-111)	80,5±5,6 *** (49-117)
PLT, 10 ⁹ /l	225,6±11,1 (154-303)	277,6±19,5* (183-405)	289,1±15,7** (187- 370)

Kontrol qrupla müqayisədə fərqi statistik dürlütlüyü: *p<0,05; **p<0,01 ; ***p<0,001

hematokrit (HCT), eritrositlərin orta həcmi (MCV), HGB-nin eritrositlərdə orta miqdarı (MCH), HGB-nin orta konsentrasiyası (MCHC) və s. kimi göstəricilər dəyərləndirilmişdir.

Xəstələrin qan serumunda dəmir metabolizmi markerləri olan ferritin, transferrin və eritropoetin qatılığı "Best"(Rusiya Federasiyası) və "Human" (Almaniya) firmalarının reaktiv dəsti vasitəsilə immunoferment analiz üsulu ilə STAT FAX (ABŞ) aparatında təyin edilmişdir.

Materialın statistik işlənməsi Uilkokson-Manna-Uitni meyarından istifadə edilməklə qeyri-parametrik üsullarla aparılmış, statistik analizin nəticələri p<0,05 qiymətində etibarlı hesab edilmişdir.

Tədqiqatların nəticələri və onların müzakirəsi.

Hockin və qeyri-Hockin limfomalı xəstələrin qanında hematoloji tədqiqatların nəticələri 1-ci cədvəldə əks edilmişdir.

Kontrol qrupda eritrositlərin miqdarı 3,8•10¹²/l-dən 4,9•10¹²/l-ə qədər təraddüd edərək orta hesabla 4,22±0,08•10¹²/l təşkil etmişdir. Bu qrupda HGB-nin səviyyəsi 120-155 q/l arasında dəyişmiş, orta göstərici 136,2±2,4 q/l olmuşdur. Trombositlərin sayı norma həddində olmaqla (154-303•10⁹/l) orta hesabla 225,6±11,1•10⁹/l təşkil etmişdir.

Bizim nəticələrimizə əsasən, hər iki qrup limfomalı xəstələrdə eritrositlərin sayı kontrol qrupa nisbətən statistik etibarlı azalmışdır. Belə ki, Hockin limfomalı xəstələrdə qırmızı qan hüceyrələrinin sayı orta hesabla 2,65±0,19•10¹²/l olmaqla, 1,7-3,7•10¹²/l arasında təraddüd etmişdir. Qeyri-Hockin limfomalı pasientlərdə RBC-nin orta dəyəri 2,73±0,09 təşkil etməklə, 2,1-3,3•10¹²/l intervalında dəyişmişdir. Başqa sözlə desək,

eritrositlərin sayının Hockin limfomalı xəstələrdə 37,3% (p<0,001), qeyri-Hockin limfomalı xəstələrdə 35,4% (p<0,001) statistik dürlütlü azalması müşahidə edilir.

Eritrositlərin sayının azalması xəstələrdə HGB-nin qatılığının düşməsi ilə müşayiət edilmişdir. Nəticələrə əsasən, bu göstəricinin səviyyəsi Hockin limfomalı xəstələrdə 44,6 % (p<0,001) azalaraq orta hesabla 75,4±6,8 q/l (35-111 q/l), qeyri-Hockin limfomalı pasientlərdə isə 40,9% azalaraq 80,5±5,6 q/l (49-117 q/l) təşkil etmişdir.

Göründüyü kimi, trombositlərin sayında kontrol qrupla müqayisədə Hockin limfomalı xəstələrdə 23,1% (p<0,05), qeyri-Hockin limfomalı xəstələrdə isə 28,1% (p<0,01), artma müşahidə edilir.

Dəmir mübadiləsi markerləri olan ferritin və transferrinin limfomalı xəstələrin qan serumunda qatılığı 2-ci cədvəldə əks olunmuşdur. Kontrol qrupda ferritin miqdarı 22,7 nq/ml-dən 87,7 nq/ml arasında dəyişərək 53,4±5,6 nq/ml olmuş, transferrinin və eritropoetin qatılıqlarının orta rəqəmi müvafiq olaraq 370,4±12,0 mq/100ml və 28,6±2,1 mIU/ml təşkil etmişdir.

Cədvəldən göründüyü kimi, hər iki qrup limfomalı xəstələrin qan serumunda dəmir mübadiləsi markerlərinin qatılığının dəyişməsi müşahidə edilir. Belə ki, transferrinin qan serumundada qatılığı Hockin limfomalı xəstələrdə kontrol qrupa nisbətən 21,8% (p<0,001) azalaraq 289,7±11,4 mq/100ml, qeyri-Xockin limfomalı pasientlərdə isə 31,5% (p<0,001) azalaraq, 253,5±12,4 mq/100ml təşkil etmişdir.

Ferritin qatılığı Hockin limfomalı xəstələrdə kontrol göstəricilərinə nisbətən 3,7 (p<0,001) dəfə artaraq orta hesabla 196,2±24,7 nq/ml təşkil edərkən, qeyri-Hockin limfomalı şəxslərdə 4,2 (p<0,001) dəfə artaraq

Cədvəl 2. Hockin və qeyri-Hockin limfomalı xəstələrin qan serumunda dəmir metabolizmi göstəricilərinin səviyyəsi

Qruplar Göstəricilər	Kontrol n=17	Xockin limfoması n=14	Qeyri-Xockin limfomalar n=15
Transferrin, mq/100 ml	370,4±12,0 (215-421)	289,7±11,4 *** (190-343)	253,5±12,24*** (170-314)
Ferritin, nq/ml	53,4±5,6 (22,7-87,7)	196,2±24,7*** (99,4-431)	225,3±21,7 *** (97- 450)
Eritropoetin, mIU/ml	28,6±2,1 (15-43)	38,7±3,4 * (24-63)	44,5±3,9 *** (28-84)

: *p<0,05; **p<0,01 ; ***p<0,001

225,3±21,7 nq/ml olmuşdur.

Məlumdur ki, ferritin dəmirin orqanizmdə əsas depo formasıdır. Infeksiyon və iltihabi xəstəliklərdə olduğu kimi, bədxassəli proseslər zamanı da homeostaz sisteminin pozulmalar sitokin sisteminin disbalansına, bu da öz növbəsində hematoloji stress-sindromun və xroniki xəstəliklər anemiyasının inkişafına səbəb olur. Belə halda dəmir ferritin şəklində makrofaqlarda toplanır, onun serum transferrininə transportu pozulur və funksional defisiti yaranır [9,10,11,12].

Limfomalı xəstələrdə yaranmış anemiyaya qarşı hormonal cavabın adekvatlığını dəyərləndirmək məqsədi ilə tərəfimizdən eritropoetinin qatılığı da təyin edilmişdir. Kontrol qrupda eritropoetinin orta rəqəmi 28,6±2,1 mIU/ml təşkil etmişdir. Aşkar edilmişdir ki, onun qatılığı hər iki qrup xəstələrdə sağlam şəxslərə nisbətən artırdır. Belə ki, Xockin limfomalı xəstələrdə onun səviyyəsi 35% ($p<0,05$) artaraq 38,7±3,4 mIU/ml, qeyri-Xockin limfomalı olan şəxslərdə isə 55% ($p<0,001$) artaraq 44,5±3,9 mIU/ml olmuşdur.

Eritropoetin – eritrositlərin yaranmasının mərkəzi tənzimləyicisi olaraq, əsasən böyrəklər, az miqdarda da (10-15%) qaraciyər tərəfindən sintez edilir. Onun sintezinin artmasına toxuma hipoksiyası səbəb olur [16]. Onkoloji xəstələrdə eritropoetinin miqdarı anemiyaya cavab olaraq kompensator artsa da, onun tam aradan qalxmasını təmin etmir. Bu, bədxassəli proseslərlə bağlı sümük iliği funksiyalarının pozulması ilə əlaqədar ola bilər [13,14,15].

Beləliklə, apardığımız tədqiqatlardan məlum olmuşdur ki, Xockin və qeyri-Xockin limfomalı xəstələrdə hələ müalicədən əvvəlki dövrdə anemiya aşkarlanır. Bu anemiya xroniki xəstəliklər anemiyası xarakteri daşıyaraq adekvat eritropoetin sintezi ilə müşayiət edilir. Belə xəstələrdə dəmir metabolizmini əks etdirən laborator müayinələrin diaqnostika alqoritminə daxil edilməsi anemiyanın xarakterini təyin etməklə, xəstəliyin adekvat müalicə taktikasının seçilməsində mühüm rol oynaya bilər.

Açar sözlər: Xockin limfoması, qeyri-Xockin limfomalı, hematoloji göstəricilər, anemiya, ferritin, transferrin, eritropoetin.

ƏDƏBİYYAT

1. Qaziyev A.Y. Azərbaycan bədxassəli işlərin epidimiologiyası, tibbi, demografik və sosial-iqtisadi aspektləri. /Tibb elmləri doktoru alimlik dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiya., Bakı, 2005, 412 s.
2. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова Т.В., Почтарь М.Е. //Лабораторная диагностика анемий М.- Тверь, «Триада», 2009, 148 с.
3. Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению // Современная онкология, 2012, №1, с. 58-63.
4. Романенко Н.А. Механизмы развития анемического синдрома при лимфопрлиферативных заболеваниях и его лечение // Вестник гематологии, 2011, т.7, с. 78-79.
5. Caro J., Salas V., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review // Cancer, 2001, v.91, p.2214-2221.
6. Steidl C., Lee T., Shah S.P., Farinha P., Han G., et.al.Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. //N Engl J Med., 2010, v. 362, p. 875–85.
7. Barlet-Lee P., Ludwig H., Birgegard G., Bokemeyer C., Gascon P.,et.al.Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anemia Survey // Oncology, 2006, v.70, p.34-48.
8. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegard G., Bokemeyer C., et.al.The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anemia in cancer patients // Eur J Cancer, 2004, v.40, p.2293-2306.
9. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А. Лабораторная характеристика анемического синдрома у больных лимфомой Ходжкина поздних стадий до лечения // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2014, т. 25,с.39-46.
10. Hohaus S, Massini G, Giachelia M, Vannata B, Bozzoli V, et.al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. //J. Clin. Oncol., 2010, v. 28, p. 2538–43.
11. Лапин А. Растворимый рецептор трансферрина ("soluble transferrin receptor"): новый параметр для определения статуса железа //Лабораторная медицина, 2002, №5, с.9-12.
12. Мещерякова Л.М., Левина А.А., Цыбульская М.М., Соколова Т.В. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение // Онкогематология, 2014, № 3, с.67-71.
13. Hohaus S., Giachelia M., Cuccaro A., Voso M., Leone G. Iron in Hodgkin's Lymphoma // Critical Reviews in Oncogenesis, 2013, v. 18, p. 463–469.
14. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцева А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. /Молекулярные и клинические аспекты. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2011, 299 с.
- 15.Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // Онкогематология, 2010, т.3, с.278-283.
16. Glaspy J. Erythropoietin in cancer patients // Annu. Rev. Med., 2009, v.60, p.181-192.

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА М.И.ДАВЫДОВА



В этом году исполнилось 70 лет со дня рождения известного российского врача-хирурга, выдающегося ученого-онколога и крупного организатора здравоохранения и медицинской науки, Заслуженного деятеля науки, академика Михаила Ивановича Давыдова.

М.И.Давыдов родился 11 октября 1947 года в украинском городе Котопе Сумской области. В 1966 г окончил Киевское суворовское военное училище, отслужил 3 года в воздушно-десантных войсках.

В 1970 г он поступил в 1-й Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова, где уже в 1971 г начал свою профессиональную деятельность с должности лаборанта кафедры оперативной хирургии. В 1975 г он окончил институт и сразу поступил в клиническую ординатуру и проходил ее в торакальном отделении Всесоюзного онкологического научного центра (ВОНЦ) АМН СССР. Сразу после ординатуры он поступил в аспирантуру, которую также прошел в торакальном отделении ВОНЦ АМН СССР.

В 1980 г он успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему “Комбинированные резекции и гастроэктомии при раке проксимального отдела желудка” и был принят на работу младшим научным сотрудником в торакальное отделение ВОНЦ АМН СССР. В 1986 г был избран ведущим научным сотрудником торакального отделения ВОНЦ АМН СССР.

Уже в 1988 г он защитил докторскую диссертацию на тему “Одномоментные операции в комбинированном и хирургическом лечении рака пищевода”. В том же году М.И.Давыдов был избран руководителем торакального отделения ВОНЦ АМН СССР.

В 1992 г он был назначен директором НИИ клинической онкологии ВОНЦ АМН СССР и заместителем директора по научной работе ВОНЦ АМН СССР им.Н.Н.Блохина. В 1993 г М.И.Давыдов был удостоен ученого звания “профессор” по специальности “онкология”.

В 1997 г ему было присвоено почетное звание “Заслуженный деятель науки”.

В декабре 2002 г М.И.Давыдов был назначен на должность директора ВОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. В 2003 г он был избран академиком РАН, а в 2004 г - академиком РАМН.

В 2006 г он был избран президентом РАМН и занимал этот пост до 1 марта 2011 г. М.И.Давыдов известен в России и за рубежом как крупный ученый и один из ведущих в мире специалистов в области торакоабдоминальной онкологии. Под его руководством разработаны новые и усовершенствованы многие существующие методики операций при различных локализациях опухолей, в том числе, с использованием пластики крупных сосудов.

Им разработана принципиально новая методика внутриплевральных желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, которая отличается оригинальностью технического выполнения, безопасностью и физиологичностью. За счет применения медиастинальной и ретроперитонеальной лимфодиссекции улучшены результаты лечения рака пищевода, легкого, желудка.

Он разработал комбинированную резекцию пищевода с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищем.

Он впервые в практике онкохирургии стал проводить операции с пластикой полой вены, аорты, легочной артерии. Им обогащен арсенал бронхо- и ангио-бронхопластической хирургии. Он является одним из первых авторов методики хирургического лечения опухолей верхней апертуры торакса.

М.И.Давыдов - активно оперирующий хирург. Его личный хирургический опыт включает более 11 тысяч операций. За потрясающую хирургическую технику и великолепные результаты ученики называют его “Паганини хирургии”.

Спектр научных интересов академика М.И.Давыдова многогранен. Обладая блестящей хирургической техникой, фундаментальными знаниями в области онкологии, он создал многопрофильную российскую школу хирургов-онкологов, успешно работающих не только в России, но и странах СНГ и, в том числе, в Азербайджане.

Под его руководством подготовлено и защищено 53 докторских и более полусотни кандидатских диссертаций. Он является автором и соавтором более 900 научных работ, включая 34 монографии, 20 изобретений и 9 научно-методических фильмов.

М.И.Давыдов является Президентом Ассоциации директоров онкологических и радиологических центров стран СНГ, членом Американского, европейского и международного обществ хирургов. Он является главным онкологом медицинского центра Управления делами Президента РФ, главным внештатным онкологом Министерства здравоохранения России, заведующим кафедрой онкологии 1-го Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова.

Многолетняя плодотворная научная, клиническая и организационная работа М.И.Давыдова, его большой личный вклад в достояние российской научной медицинской школы и здравоохранения отмечены самыми высокими премиями и наградами. Он был удостоен Государственной премии России в области науки и техники (2001), Премии Правительства РФ в области науки и техники (2003), медалей и премий ряда престижных медицинских обществ и ассоциаций. Кроме того, он удостоен ряда высоких правительственных наград.

Удивительные работоспособность и трудолюбие, высочайший профессионализм, отзывчивость, сердечность, интеллигентность заслуженно снискали ему искреннее уважение коллег, любовь и признательность его многочисленных учеников и тысяч пациентов.

Редакционная коллегия “Азербайджанского журнала онкологии” сердечно поздравляет Михаила Ивановича Давыдова со славным Юбилеем и желает ему крепкого здоровья и еще больших успехов в его важной врачебной работе и общественной деятельности.

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА АХЛИМАНА АМИРАСЛАНОВА



Вэтом году исполнилось 70 лет со дня рождения известного общественного деятеля и организатора здравоохранения, замечательного азербайджанского врача и крупного ученого-онколога, Заслуженного деятеля науки, академика Ахлимана Таптыг оглы Амирасланова.

А.Т.Амирасланов родился 27 ноября 1947 г в селе Зод округа Гейча западного Азербайджана.

В 1965 г он окончил среднюю школу с золотой медалью и поступил на лечебный факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова. В 1969 г еще будучи студентом начал свою профессиональную деятельность и поступил на работу медбратом в городскую онкологическую больницу в г.Баку

В 1971 г он с отличием окончил медицинский институт и стал врачом-ординатором в городской онкологической больнице в г.Баку, где его первым учителем онкологии был профессор Ариф Аббасов. Вскоре он стал заведующим отделения этой больницы, в которой работал до осени 1974 г.

В октябре 1974 г, успешно сдав вступительные экзамены, он поступил в очную аспирантуру по “онкологии” при Всесоюзном онкологическом научном центре АМН СССР (ВОНЦ). Здесь в 1977 г он успешно защитил диссертацию на тему “Реабилитация больных после ампутаций по поводу злокачественных опухолей нижних конечностей” и получил ученую степень кандидата медицинских наук.

Уже в ноябре 1977 г он был избран младшим научным сотрудником отделения общей онкологии ВОНЦ, в 1981 г - старшим научным сотрудником, а в 1984 г - ведущим научным сотрудником. В 1984 г он защитил докторскую диссертацию на тему “Методы комплексного лечения больных остеогенной саркомой” и в том же году в возрасте 36 лет удостоен ученой степени доктора медицинских наук.

В 1985 г за монографию “Остеогенные саркомы” был удостоен премии и медали Н.Н.Петрова АМН СССР и нескольких медалей на ВДНХ СССР. За цикл научных исследований по разработке методов реабилитации онкологических больных в 1986 г он, в составе группы ведущих российских ученых, был удостоен Государственной премии СССР.

В 1987 г был избран главным научным сотрудником отделения опухолей опорно-двигательного аппарата (ВОНЦ), а в 1989 г - профессором этого же отделения, в котором он проработал вплоть до июля 1992 г.

За годы работы в г.Москве А.Т.Амирасланов формировался не только как высококвалифицированный врач-онколог, владеющий всеми методами хирургического и комплексного лечения онкологических больных, но и ученый, известный далеко за пределами СССР.

Летом 1992 г профессор А.Т.Амирасланов был приглашен в г.Баку и назначен ректором Азербайджанского

медицинского университета (АМУ) и оставался на этой должности до конца 2015 г.

В 1993 г он был избран заведующим кафедрой онкологии АМУ, а в 2007 г возглавил построенную под его руководством Онкологическую клинику АМУ.

За период работы в АМУ он обрел большой авторитет и способствовал улучшению материального благосостояния университета, строительству новых учебных корпусов и повышению качества преподавания. Более того, он сумел добиться международного признания высокого качества подготовки врачей в Азербайджане.

В феврале 2001 г он был избран иностранным членом Российской Академии медицинских наук, а в июне того же года - действительным членом Национальной Академии наук Азербайджана (НАНА). Вскоре он становится заместителем академика-секретаря отделения биологических наук НАНА. С 2015 г он является академиком-секретарем отделения биологических и медицинских наук НАНА и председателем комитета по биоэтике НАНА.

За годы научной деятельности А.Т.Амираслановым было опубликовано 18 монографий, 31 учебников и учебных пособий и около 500 научных работ. Он автор 16 изобретений и рационализаторских предложений. За этот же период он подготовил 10 докторов и 32 кандидатов медицинских наук.

Как ученый-онколог, он хорошо известен и за пределами нашей страны и выступал с докладами на конгрессах и конференциях во многих странах мира. Он является членом ряда авторитетных научных организаций и, в том числе, Польской Академии медицинских наук. Он удостоен ряда престижных научных наград и премий и, в том числе Золотой медали им. Н.Н.Блохина Российской Академии медицинских наук. Его имя включено в ряд авторитетных научно-биографических справочников, изданных в Европе и США.

Общественная деятельность А.Т.Амирасланова, который многие годы является депутатом председателя парламентного комитета по здравоохранению Милли Меджлиса Азербайджанской Республики, получила высокую оценку общества и правительства – он награжден орденом “Шохрет”.

Редакционная коллегия нашего журнала сердечно поздравляет Ахлимана Таптыг оглы Амирасланова со славным Юбилеем и желает ему крепкого здоровья и еще больших успехов в его важной врачебной работе и общественной деятельности.

К ЮБИЛЕЮ НАШЕГО КОЛЛЕГИ



Этот год является юбилейным для еще одного азербайджанского ученого и известного специалиста в области теоретической и экспериментальной онкологии и радиобиологии, кандидата медицинских наук, доцента Руфы Абдула кызы Гусейновой.

После окончания Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова (ныне Азербайджанский медицинский университет) она работала врачом-ординатором Объединенной детской больницы N.8, а позднее - врачом-педиатром родильного дома N.3. Пожелав заниматься научными изысканиями, она осознано оставила клиническую работу и пошла работать в систему Академии наук Азербайджана - она была избрана на должность младшего научного сотрудника Института физиологии им. А.И.Караева АН Азербайджана.

Именно здесь она под руководством замечательного азербайджанского ученого, заслуженного деятеля науки профессора М.А.Мехтиева начала свои исследования и занялась одной из актуальных проблем на стыке современной биофизики, биохимии и экспериментальной онкологии - изучением возможностей направленного влияния на интенсивность перекисного окисления липидов в организме, в котором развиваются злокачественные опухоли.

Это исследование продолжалось несколько лет и проводилось совместно с НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии (НИИРРО) причем частью работы, связанной с использованием экспериментальных моделей опухолевого роста руководила известный онколог-экспериментатор доктор биологических наук Г.В.Теплякова.

Завершив основную часть этого исследования, Р.А.Гусейнова перешла на работу в НИИ РРО (ныне Национальный центр онкологии), подготовила диссертацию на тему «Влияние селенсодержащих соедине-

ний на перекисное окисление липидов печени животных с индуцированными и перививными гепатомами», по специальностям «биофизика» и «онкология».

Защита этой диссертации состоялась в 1985 г на диссертационном совете в Институте проблем онкологии им. О.Е.Кавецкого АН Украины. В том же году она была избрана старшим научным сотрудником вновь созданной в НИИ РРиО лаборатории экспериментальной терапии.

Р.А.Гусейнова пришла в эту лабораторию уже зрелым исследователем, имеющим немалый опыт работы в области экспериментальной онкологии. Ее работа в стенах лаборатории экспериментальной терапии оказалась весьма плодотворной. Здесь она продолжила изучение селенсодержащих соединений с точки зрения возможности их применения для лечения онкологических заболеваний. В ходе этих изысканий были обнаружены два таких соединения, обладавшие противоопухолевой и даже антиканцерогенной активностью, в дальнейшем рекомендованных для клинических испытаний.

Помимо этого, Р.А.Гусейнова принимала участие в проведении целого ряда других исследований и, в том числе, экспериментальном и клиническом изучении противоопухолевой резистентности и возможностей ее лекарственной стимуляции различными иммуномодуляторами.

В 1987 г ей было присвоено ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «онкология». В 1988 году она была назначена на должность Ученого секретаря института. Работая на этой позиции, она по сей день вносит заметный вклад как в организацию научных исследований, так и в подготовку научных кадров на базе института. Когда в 1993 г в Институте был создан специализированный совет по защите диссертаций, Р.А.Гусейнова стала Ученым секретарем этого совета и успешно работает на этой должности уже почти четверть века и пользуется большим авторитетом как специалист, знающий все тонкости системы аттестации научных кадров.

Будучи хорошо образованным, очень ответственным, аккуратным и принципиальным человеком, Р.А.Гусейнова много лет принимает активное участие в издании выходящего в институте «Азербайджанского журнала онкологии» и является членом редакционной коллегии этого журнала.

Р.А.Гусейнова высококвалифицированный и широко эрудированный научный работник, автор более сотни опубликованных работ, 4 авторских свидетельств на изобретения, 3 рационализаторских предложений и ряда методических рекомендаций. При этом, она добрый и отзывчивый человек, готовый в любую минуту прийти на помощь коллегам и много времени отдающий воспитанию молодых научных кадров, готовящихся в институте.

В июне 2011 г Указом Президента Азербайджанской Республики за многолетнюю работу она была награждена медалью “Тəгəqqi”.

Редакционная коллегия нашего журнала сердечно поздравляет Руфу Абдула кызы Гусейнову с Юбилеем и желает ей крепкого здоровья и успехов в ее важной и непростой деятельности на благо нашей науки и здравоохранения.

ИЗ ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

К 120-ТИ ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА И.С.ГИНЗБУРГА



В этом году исполняется 120 лет со дня рождения врача и ученого, внесшего заметный вклад в развитие здравоохранения Азербайджана и, в частности, человека, стоявшего у истоков организации онкологической службы в нашей стране и первого директора научно-исследовательского института рентгенологии и радиологии (НИИ РИР) в г.Баку профессора Исаака Соломоновича Гинзбурга.

Он родился в 1897 г в Белоруссии и в начале XX в вместе с семьей переехал в г.Баку. Здесь он закончил гимназию и в 1915 г поступил на медицинский факультет Харьковского университета. Вернувшись в Баку в 1920 г он стал врачом в хирургическом отделении клиники Бакинского университета.

В 1924 г защищает диссертацию «Костная пластика позвоночника как альтернативный метод лечения туберкулезных спондилитов» и получает ученое звание доктора медицины.

Еще будучи молодым врачом И.С.Гинзбург ставит вопрос об организации в Азербайджане онкологического отделения - но это удастся сделать лишь в 1925 г, когда в центральной поликлинике г.Баку организуется возглавляемый им первый онкологический кабинет. В 1929-1930 гг он по собственной инициативе на своей кафедре читает врачам лекции по основам общей онкологии, а с 1927 г он активно курирует начавшееся в г.Баку применение лучевой терапии для лечения онкологических больных.

Уже в 1930 г в руководимом им хирургическом отделении больницы N.1 им. Н.А.Семашко выделяется 40 коек для онкологических больных - вскоре на этой основе формируется онкологический сектор, который затем становится онкологическим отделением, а в дальнейшем преобразуется в Городской онкологический диспансер.

В 1935 г он переходит на кафедру оперативной хирургии с топографической анатомией вновь организованного в г.Баку Института усовершенствования врачей и работает там до 1938 г. (в 1935 г ему было присвоено ученое звание профессора). В 1938 г он стал заведующим кафедрой детской хирургии в медицинском институте и работал на этом посту вплоть до 1946 г.

В 1938 г по инициативе И.С.Гинзбурга в Азербайджане были созданы Республиканский противораковый комитет и онкологическая секция при Азербайджанском медицинском обществе. Наконец, в январе 1941 г решением правительства в г.Баку на клинической базе больницы N.1 был организован НИИ РИР, директором которого был назначен профессор И.С.Гинзбург.

Однако, из-за начавшейся войны НИИ РИР перестроил свою деятельность на лечение огнестрельных ранений, боевых травм и их осложнений. Разработки И.С.Гинзбурга были высоко оценены - в 1942 г ему было присвоено почетное звание Заслуженного деятеля науки.

После окончания войны профильные научные исследования возобновились и способности И.С.Гинзбурга как организатора науки проявились наиболее ярко. Хотя при И.С.Гинзбурге институт размещался в стенах больницы N.1, именно в тот период он сформировался как самостоятельное научно-клиническое учреждение.

Интуитивно чувствуя все новое, он искал наиболее эффективные формы работы. В этот период в научную тематику института он включил вопросы ранней диагностики и профилактики рака, а также исследования по комплексному лечению онкологических больных с включением в этот процесс последних достижений науки.

Будучи широко эрудированным и любящим науку человеком, он понимал важность подготовки молодых врачебных и научных кадров и уделял ей большое внимание. Уже в 1949 г он добился открытия при институте аспирантуры и направленно искал талантливую молодежь. Он оказывал поддержку одаренным исследователям - в их числе надо назвать Р.Н.Рагимова и И.Т.Абасова (позднее один стал академиком и директором института, а второй член-корреспондентом Академии наук), а также врачей М.М.Видерли,

М.Д.Абдуллаева и аспирантов Г.В.Теплякову, С.А.Гулиеву, М.Д.Ахундову, Ш.Б.Кулиева, которые впоследствии стали профессорами. Поддержку Исаака Соломоновича ощущали и другие сотрудники - А.Г.Наджаров, Э.Д.Рафибекова, Г.А.Джафаров, которые защитили кандидатские диссертации. Именно эти люди в дальнейшем стали основой, на которой формировалась национальная научно-клиническая школа онкологии.

Рассматривая проблему онкологии с широких позиций, И.С.Гинзбург высоко ценил и образовательную работу среди врачей, которые должны хорошо ориентироваться в вопросах онкологии. Он считал необходимым организацию самостоятельной кафедры онкологии - в 1947 г он организовал и в течение 20 лет возглавил такую кафедру при институте усовершенствования врачей. Врачи и, в том числе, приехавшие на подготовку из многих городов СССР, единодушно отмечали не только полезность лекций Исаака Соломоновича, но его виртуозное ораторское искусство.

В 1955 г И.С.Гинзбург оставил пост директора института и перешел на кафедру онкологии и в дальнейшем в течение более 10 лет успешно руководил ею.

В 1967 г он вернулся на должность профессора кафедры детской хирургии медицинского института, где проработал вплоть до своей кончины в 1974 г. На протяжении этого периода жизни он успешно сочетал научную и педагогическую работу с врачебно-консультативной деятельностью - читал лекции студентам, осматривал больных и занимался научной работой. Его перу принадлежат 2 монографии, ряд научно-популярных книг и более двухсот статей опубликованных не только в Азербайджане, но и за его пределами. Под его непосредственным руководством было защищено 3 докторские и 20 кандидатских диссертаций. Им, как наставником, была возвращена немалая по численности группа не только онкологов, но и детских хирургов.

Профессор И.С.Гинзбург завоевал благодарность пациентов, любовь студентов и слушателей и уважение работавших с ним коллег. И помимо правительственных наград, которых он был удостоен, он завоевал в обществе прочную репутацию не только превосходного врача и крупного ученого, но и честного порядочного человека.

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА М.М.ВИДЕРЛИ



Исполняется 100 лет со дня рождения Мусеиба Муса оглы Видерли (1917-1989), азербайджанского врача и крупного ученого, внесшего немалый вклад в развитие медицинской радиологии и онкологии в нашей стране и, в частности, в подготовку национальных научных кадров и высококвалифицированных специалистов.

Хотя почти все хорошо знавшие М.М.Видерли современники уже ушли из жизни, наши многие старшие коллеги нередко с восторгом вспоминали этого замечательного человека. Поэтому, характеризуя его, мы воспользовались и этой информацией.

Рано потеряв родителей, Мусеиб до 14 лет рос и воспитывался в детском доме в г.Казахе. Учился он усердно и с удовольствием и в 15 лет легко поступил на медицинский факультет бакинского университета. Однако, через два года ему пришлось перевестись в Одесский мединститут, а еще через два года он вновь возвращается в г.Баку. Трудное материальное по-

ложение вынудило его в процессе обучения работать санитаром, медбратом и лаборантом - в итоге учеба затянулась и он закончил мединститут лишь в 1940 г.

Он поступил на работу врачом-рентгенологом в НИИ рентгенологии и радиологии в 1941 г в момент организации института и проработал здесь всю свою жизнь, сменив несколько должностей в клинике. Но особое место в его профессиональной деятельности занимали экспериментальные исследования - сегодня можно признать, что он являлся одним из основоположников экспериментального направления в онкологии и медицинской радиологии в Азербайджане.

Его внимание долгие годы занимала пылевая патология легких - неудивительно, что его кандидатская диссертация «Экспериментальный баритиноз», успешно защищенная в г.Баку в 1956 г, представляла собой оригинальное рентгено-анатомическое наблюдение, результаты которого были подкреплены данными

серьезного экспериментального исследования.

В дальнейшем он продолжал заниматься проблемой пневмокониозов, изучая их патанатомию, патогенез и клиническую патофизиологию, клинические особенности и возможности ранней диагностики, а также взаимосвязь пылевой патологии легких с их опухолями.

Особо упоминается заслуживает его докторская диссертация «Материалы по изучению влияния пыли алунита и других аэрозолей Дашкесанского горно-рудного района на органы дыхания у животных» - в ней было изучено влияние алунита и аэрозолей ряда других веществ на дыхательные пути животных.

В ней была представлена новая теория патогенеза пневмокониозов и показано, что вдыхание кварцевой пыли и микрочастиц алюминия ведет к их отложению в ткани легкого, что усиливает контрастность получаемого изображения. Автор доказал, что эти частицы вызывают образование в легких пылевых узелков и развитие диффузного склероза, что ведет к резкому возрастанию риска возникновения рака легкого.

В итоге, диссертация, существенно дополнившая представления того времени о профессионально обусловленном раке, в 1967 г была успешно защищена в г.Москве (на Ученом совете АМН СССР), а ее автор стал первым в Азербайджане доктором наук по рентгенологии. Уже в 1968 г М.М.Видерли был удостоен звания профессора, вновь став первым в Азербайджане профессором по этой специальности. Последние годы жизни он руководил рентгено-экспериментальной лабораторией, созданной по его инициативе.

М.М.Видерли написал лишь около 50 научных работ. Он был большим знатоком русского литературного и научного языка и с удовольствием объяснял коллегам его тонкости. Кроме того, многие вспоминали, что он определенно обладал писательским даром и его работы считались эталоном научной публикации. При этом, обладал большим талантом исследователя-экспериментатора и умел обобщать наблюдавшиеся им явления, мог увидеть тенденции в развития изучаемых процессов и даже в жизни общества. Более того, он был мастером научной полемики, много раз демонстрируя важное значение научной дискуссии в установлении истины.

Он подготовил 4 докторов наук, почти десяток кандидатов медицинских наук и охотно консультировал аспирантов из многих научных учреждений, в том числе и из институтов Академии Наук. Он с радостью помогал всем, кто к нему обращался со своими вопросами и заботами. Сотрудники института единодушно отмечали, что Мусейб Мусаевич в свое время помог с написанием и оформлением авторам практически всех диссертаций, защищенных в институте в период его работы.

М.М.Видерли отличали обширные познания не только в рентгенологии и фундаментальных медицинских науках, но и математике, физике, химии и даже в философии, истории и восточной поэзии.

Его отличали не только широкая образованность и высокая культура, но и неизменно доброжелательное отношение к окружающим его людям. Поэтому, говоря о нем, все работавшие с ним сотрудники, единодушно говорили о том благотворном влиянии, которое оказывал на них этот незаурядный человек. Разумеется, что все эти люди навсегда сохранили память о М.М.Видерли.

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА С.А.ГУЛИЕВОЙ



Исполняется 90 лет со дня рождения известного азербайджанского Ученого-патофизиолога и одного из основоположников экспериментальной онкологии в Азербайджане, доктора медицинских наук, профессора Самаи (Симы) Али кызы Гулиевой (1927-2007).

С.А.Гулиева родилась в 1927 г в г.Баку и окончив среднюю школу с золотой медалью в 1944 г поступила и в 1950 г окончила лечебно-профилактический факультет Азербайджанского мединститута. В течении года она работала врачом в г.Ждановск и в 1951 г поступила в очную аспирантуру НИИ рентгенологии и радиологии в г.Баку, став первым аспирантом директора этого института И.С.Гинзбурга.

В аспирантуре она занялась проблемой изменения реактивности в процессе индукции злокачественных опухолей и их роста и, в частности, особенностями обусловленных аллергией изменений кожи у животных с опухолями и у онкологических больных. Закончив подготовку в аспирантуре в 1954 г, уже в 1955 г С.А.Гулиева успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «К вопросу о реактивности кожи при раковой болезни».

Заметим, что сразу после окончания аспирантуры она была избрана ассистентом кафедры патофизиологии Азербайджанского института усовершенствования врачей (АЗИУВ) и в 1957 г. получив ученое звание доцента, она была избрана заведующим этой же кафедрой. Неудивительно, что на этой кафедре стали вестись исследования по ряду онкологических аспектов реактивности.

В 1960 г она, оставаясь заведующим кафедрой, была назначена на должность проректора по учебной работе АЗИУВ. Здесь уже в 1966 г она получила почетное звание «Заслуженный врач».

Напряженно проработав на протяжении десяти лет она подготовила докторскую диссертацию на тему «Влияние измененной реактивности организма на развитие опухолевого процесса», научными консультантами которой были член.-корр. АН УССР, проф. Р.Е.Кавецкий и проф. И.М.Нейман. Защита состоялась в 1966 г и уже спустя год С.А.Гулиева была удостоена ученого звания «профессор».

Однако, в 1967 г в силу обстоятельств, сложившихся в АЗИУВ С.А.Гулиева изменила место работы и возглавила научно-проблемную лабораторию по изучению нафталина Минздрава Азербайджана и проработала в ней более 20 лет, изучая механизмы действия на организм всемирно известной нафталиновой лечебной нефти.

Все эти годы она возглавляла научно-медицинское общество патофизиологов, продолжала научную работу (и, в том числе, по онкологической тематике) и подготовку научных кадров. Среди ее учеников были А.А.Кубатиев (переехавший в г.Москву и в дальнейшем ставший академиком РАН и директором Института патофизиологии), Р.Н.Оруджли, позднее защитившая докторскую диссертацию и возглавлявшая лабораторию в Онкологическом центре в г.Баку.

В 1981 г С.А.Гулиева была удостоена почетного звания «Заслуженный деятель науки». В этот же период она была награждена медалью Яна Пуркине в Чехословакии.

В 1988 г она была избрана руководителем отдела НИИ медицинской реабилитации и природных лечебных факторов, где работала до конца жизни. С.А.Гулиева была признанным авторитетом в науке и выполняла немалый объем работы в Ученом медицинском совете Минздрава, редакционной коллегии «Азербайджанского медицинского журнала». В знак признания значимости ее научных достижений она была избрана член-корреспондентом Международной экоэнергетической академии по специальности «патофизиология», а также удостоена Золотого нагрудного знака «Победителя конкурса им. М.Топчибашева».

С.А.Гулиева подготовила 2 докторов и 19 кандидатов наук. Ее перу принадлежат более, чем 500 научных работ, из которых 166 были посвящены вопросам экспериментальной онкологии. Она автор 3 изобретений и 10 монографий, из которых 3 посвящены проблемам онкологии: 1. Реактивность организма и опухолевый рост. Баку: Азернешр, 1967, 161 с; 2. Нефтепродукты и злокачественные опухоли. Баку: Азернешр, 1970, 130 с; 3. Об основных направлениях теоретической онкологии (совместно с И.М.Нейманом). Баку: Азернешр, 1990, 92 с.

Профессор С.А.Гулиева отличалась глубокой эрудицией в общей патологии и имела широкие познания в медицине, в целом. Она была серьезным принципиальным ученым, предъявлявшим высокие требования не только к коллегам и ученикам, но и к самой себе. В то же время, работавшие с ней люди запомнили ее человеческую порядочность, толерантность и высокую культуру общения, чуткость, отзывчивость и доброту.

“AZƏRBAYCAN ONKOLOGİYA JURNALI”NA QƏBUL OLUNAN ƏLYAZMALARIN TƏRTİB EDİLMƏSİ HAQQINDA QAYDALAR”

2' 2017

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-

8) və müəssisənin qoşma məktubu göndərilir. Ayrı vərəqdə Azərbaycan və ya rus dilində yazılmış iş üçün ingilis dilində qısa xülasə (10 sətər 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.

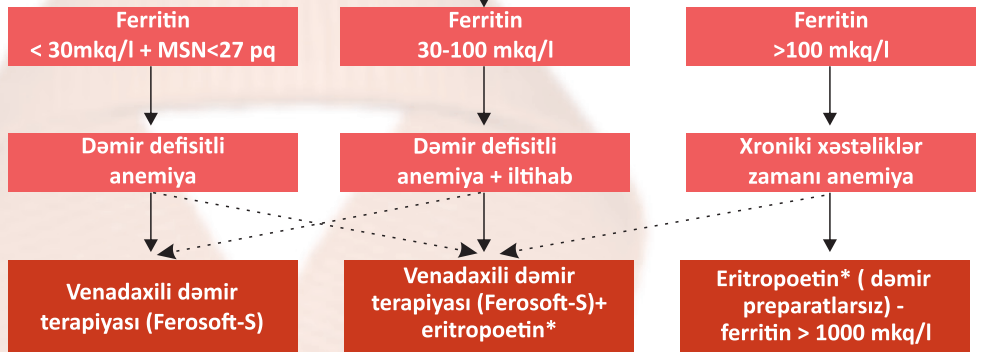
J. Crawford və dig. tədqiqatında 1052 xərçəngli xəstənin 46%-də dəmir defisiti, 33%-də dəmir defisitli anemiya aşkar olunmuşdur.

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 effektivdən 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 произв.:
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.